(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-524734
(P2017-524734A)
(43)公表日　平成29年8月31日(2017.8.31)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 405/06	***(2006.01)***	C07D	405/06	CSP	4C050
C07D 409/14	***(2006.01)***	C07D	409/14		4C063
C07D 409/06	***(2006.01)***	C07D	409/06		4C065
C07D 471/04	***(2006.01)***	C07D	471/04	104Z	4C071
C07D 487/04	***(2006.01)***	C07D	471/04	106Z	4C072

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 978 頁）　最終頁に続く

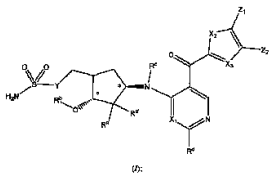
(21)出願番号　特願2017-521031 (P2017-521031)
(86)(22)出願日　平成27年6月30日 (2015.6.30)
(85)翻訳文提出日　平成29年2月23日 (2017.2.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/038712
(87)国際公開番号　WO2016/004136
(87)国際公開日　平成28年1月7日 (2016.1.7)
(31)優先権主張番号　62/019,756
(32)優先日　平成26年7月1日 (2014.7.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/185,678
(32)優先日　平成27年6月28日 (2015.6.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　500287639
ミレニアム　ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
ＭＩＬＬＥＮＮＩＵＭ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９，　ケンブリッジ，ランズダウン　ストリート　４０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＳＵＭＯ活性化酵素の阻害薬として有用なヘテロアリール化合物

(57)【要約】
式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である化学成分を開示する（式中、Ｙ、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、及びＺ$_{2}$は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。本開示による化学成分は、Ｓｕｍｏ活性化酵素（ＳＡＥ）の阻害薬として有用であり得る。さらに、本開示の化合物を含む医薬組成物、ならびに増殖性、炎症性、心臓血管、及び神経変性疾患または障害の処置において該組成物を使用する方法を提供する。
【選択図】図１



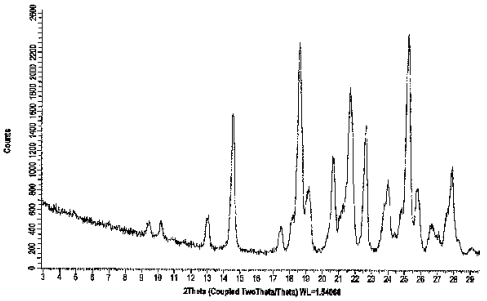
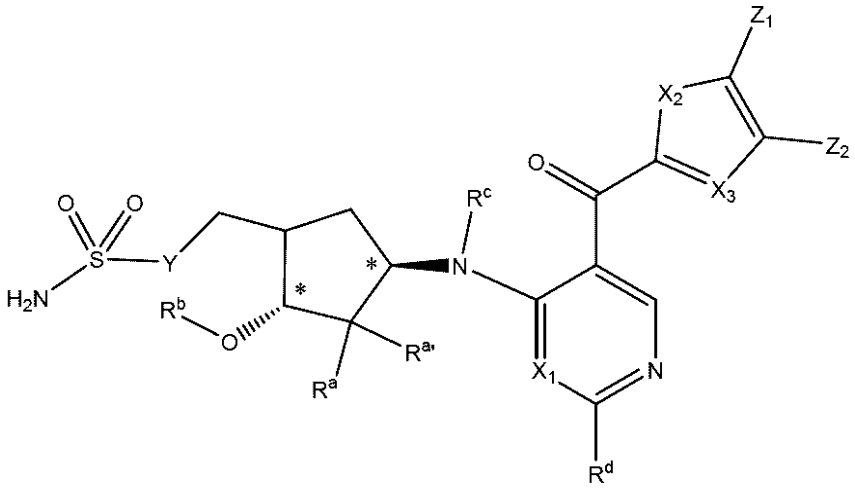


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化２８２】



（Ｉ）

の化合物または薬学的に許容される塩である化学成分(式中、
アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、
Ｙは、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、または－Ｎ（Ｈ）－であり、
Ｒ^{a}は、水素、フルオロ、－ＮＨ$_2$、またはヒドロキシルであり、
Ｒ^a’は、水素またはフルオロであるが、ただし、Ｒ^{a}が－ＮＨ$_2$またはヒドロキシルである場合、Ｒ^a’は、水素であり、
Ｒ^{b}は、水素であるか、またはそれが結合している酸素と一緒に、プロドラッグを形成しており、
Ｒ^{c}は、水素またはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり、
Ｒ^{d}は、水素、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、またはＣ$_{1\sim4}$アルキルであり、
Ｘ$_1$は、Ｃ（Ｈ）、Ｃ（Ｆ）、またはＮであり、
Ｘ$_2$は、ＳまたはＯであり、
Ｘ$_3$は、Ｃ（Ｒ^{x3}）またはＮであり、
Ｒ^{x3}は、水素、メチル、またはハロゲンであり、
Ｚ$_1$は、水素、ハロゲン、シアノ、Ｒ^{z3}、－Ｓ－Ｒ^{z3}、－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{z3}、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{z3}であり、
Ｒ^{z3}は、任意に置換されているフェニル、任意に置換されている５～７員脂環族、任意に置換されている５～７員ヘテロシクリル、または任意に置換されているＣ$_{1\sim4}$脂肪族であり、
Ｚ$_2$が水素またはメチルである場合、Ｚ$_1$は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではなく、
（ａ）Ｚ$_2$は、
（ｉ）任意に置換されている５員ヘテロアリール、または任意に置換されている６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または
（ｉｉ）任意に置換されている９員ヘテロアリール、または任意に置換されている１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する任意に置換されている５～７員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている５～７員脂環族を有する環系であるか、
または
（ｂ）Ｚ$_2$は、Ｌ－Ｒ^{e}であり、Ｌは、－Ｌ$_1$－、－Ｖ$_1$－Ｌ$_2$－、または－Ｌ$_1$－Ｖ$_1$－Ｌ$_2$－であり、

L_1は、$C_{1\sim3}$アルキレン鎖であり、この場合、１または２個の飽和炭素原子は、（R^f）（$R^{f'}$）によって任意に置換されていて、任意に、１または２の不飽和度が存在し、

各R^fは独立して、水素、ヒドロキシル、－Ｎ（R^h）（$R^{h'}$）、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている－Ｏ－$C_{1\sim4}$脂肪族であるか、または、$R^{f'}$及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、Ｃ＝ＣＨ$_2$、または３～６員炭素環、または４～６員複素環であって、Ｎ（プロトン化または$C_{1\sim4}$アルキル化されていてもよい）、Ｏ、もしくはＳから選択される1個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、前記複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記４～６員複素環を形成しており、

各$R^{f'}$は独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている－Ｏ－$C_{1\sim4}$脂肪族であるか、または、R^f及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、Ｃ＝ＣＨ$_2$、または３～６員炭素環、または４～６員複素環であって、Ｎ（プロトン化または$C_{1\sim4}$アルキル化されていてもよい）、Ｏ、もしくはＳから選択される1個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、前記複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記４～６員複素環を形成しており、R^fがヒドロキシルである場合、$R^{f'}$は、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、またはシクロプロピルで任意に置換されている－Ｏ－$C_{1\sim4}$脂肪族ではなく、

R^h及び$R^{h'}$はそれぞれ独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、

V_1は、－Ｓ－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｎ（R^g）－であり、

L_2は、$C_{0\sim2}$アルキレン鎖であり、１個の飽和炭素原子が、（R^f）（$R^{f'}$）によって任意に置換されており、

R^gは、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、

（ｉ）R^eは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、または任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族のいずれかであるが、

ただし、R^f及び$R^{f'}$が存在して環を形成している場合、R^eは、水素ではないか、

または（ｉｉ）R^eは、第２の任意に置換されている６員アリール、任意に置換されている５～６員ヘテロアリール、任意に置換されている３～７員脂環族、または任意に置換されている４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している任意に置換されている６員アリール、任意に置換されている５～６員ヘテロアリール、任意に置換されている３～７員脂環族、または任意に置換されている４～７員ヘテロシクリルから選択される環であるか、または

（ｃ）Z_2は、水素である）。

【請求項２】

（ａ）Z_2が、

（ｉ）５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

（ｉｉ）９員ヘテロアリール、または１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族を有する環系であり、

前記環系が、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｓ－$C_{1\sim4}$脂肪族、－Ｓ－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{z8}$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）ＳＯ$_2R^{z8}$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘ

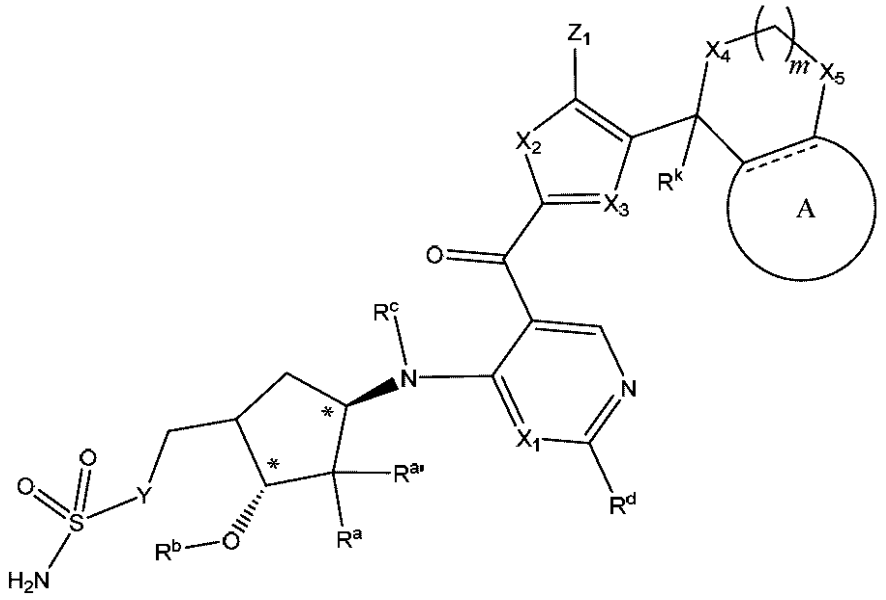
テロシクリルで任意に置換されており、かつ前記環系が、１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、またはスピロ環式４～６員複素環で任意に置換されており、
存在するR^{z7}がそれぞれ独立して、水素または$C_{1～4}$アルキルであり、
存在するR^{z8}がそれぞれ独立して、$C_{1～4}$アルキルであり、
T_2が、$C_{1～2}$アルキレン鎖であり、
R^{z9}が、シアノ、－$N(R^{z7})_2$、－OR^{z7}、－$C(O)R^{z8}$、－$C(O)_2R^{z7}$、もしくは－$C(O)N(R^{z7})_2$であるか、
または
（ｂ）Z_2が、Ｌ－R^eであり、
（ｉ）R^eが、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_3、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは$C_{1～4}$脂肪族で任意に置換されている$C_{1～4}$脂肪族であるが、
ただし、R^f及び$R^{f'}$が存在して環を形成している場合、R^eは、水素ではなく、
または（ｉｉ）R^eが、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルから選択される環であり、R^eが、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1～4}$脂肪族、$C_{1～4}$フルオロ脂肪族、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$フルオロアルコキシ、Ｓ－$C_{1～4}$脂肪族、Ｓ－$C_{1～4}$フルオロ脂肪族、－$N(R^{z7})_2$、－$C(O)R^{z8}$、－$S(O)R^{z8}$、－$S(O)_2R^{z8}$、－$C(O)_2R^{z7}$、－$C(O)N(R^{z7})_2$、－$S(O)_2N(R^{z7})_2$、－$OC(O)N(R^{z7})_2$、－$N(R^{z7})C(O)R^{z8}$、－$N(R^{z7})SO_2R^{z8}$、－$N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、またはスピロ環式４～６員複素環で任意に置換されており、
存在するR^{z7}がそれぞれ独立して、水素または$C_{1～4}$アルキルであり、
存在するR^{z8}がそれぞれ独立して、$C_{1～4}$アルキルであり、
T_2が、$C_{1～}C_2$アルキレン鎖であり、
R^{z9}が、シアノ、－NO_2、－$N(R^{z7})_2$、－OR^{z7}、－$C(O)R^{z8}$、－$C(O)_2R^{z7}$、または－$C(O)N(R^{z7})_2$である、請求項１に記載の化学成分。

【請求項３】
Ｌが、－$C(R^f)(R^{f'})$－、－Ｓ－、－$S(O)$－、－$S(O)_2$－、－$C(O)$－、－$C(=CH_2)$－、－$C(R^f)(R^{f'})$－$C(=CH_2)$－、－$C(R^f)(R^{f'})$－C≡C－、－$C(R^f)(R^{f'})$－Ｏ－、－$C(R^f)(R^{f'})$－Ｓ－、－$C(R^f)(R^{f'})$－$N(R^g)$－、－$C(R^f)(R^{f'})$－$N(R^g)$－CH_2－、－$C(R^f)(R^{f'})$－CH_2－、－$C(R^f)(R^{f'})$－CH_2－CH_2－、または－$C(O)$－$C(R^f)(R^{f'})$－である、請求項１または請求項２に記載の化学成分。

【請求項４】
Z_1が、水素、ハロゲン、シアノ、R^{z3}、－Ｓ－R^{z3}、－$S(O)$－R^{z3}、または－$S(O)_2$－R^{z3}であり、
R^{z3}が、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、または$C_{1～4}$脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される１個または複数個のR^{z4}で置換されていてよく、
R^{z4}が、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、$C_{1～4}$脂肪族、$C_{1～4}$フルオロ脂肪族、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$フルオロアルコキシ、－$N(R^{z5})_2$、－$C(O)R^{z6}$、－$C(O)_2R^{z5}$、５－もしくは６員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される１個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり

、
存在するR^{z5}がそれぞれ独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
存在するR^{z6}がそれぞれ独立して、$C_{1\sim4}$アルキルである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化学成分。
【請求項５】
Z_1が、水素、ハロゲン、シアノ、独立して選択される１個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、６員アリールに任意で縮合している５～７員脂環族もしくはヘテロシクリル（６員アリールに任意で縮合している前記５～７員脂環族もしくはヘテロシクリルは、独立して選択される１個または複数個のハロゲンで任意に置換されている）、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、独立して選択されるもう１個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、５－もしくは６員脂環族、５－もしくは６員ヘテロシクリル、もしくは－N（R^{z5}）$_2$で任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族基である、請求項４に記載の化学成分。
【請求項６】
Z_2が、
（ｉ）５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または
（ｉｉ）９員ヘテロアリール、または１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族を有する環系であり、
前記環系が、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、S－$C_{1\sim4}$脂肪族、S－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－N（R^{z7}）$_2$、－C（O）R^{z8}、－S（O）R^{z8}、－S（O）$_2R^{z8}$、－C（O）$_2R^{z7}$、－C（O）N（R^{z7}）$_2$、－S（O）$_2$N（R^{z7}）$_2$、－OC（O）N（R^{z7}）$_2$、－N（R^{z7}）C（O）R^{z8}、－N（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－N（R^{z7}）C（O）OR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、またはヘテロシクリルで任意に置換されており、かつ前記環系が、１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、またはスピロ環式４～６員複素環で任意に置換されており、
存在するR^{z7}がそれぞれ独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
存在するR^{z8}がそれぞれ独立して、$C_{1\sim4}$アルキルであり、
T_2が、$C_{1\sim2}$アルキレン鎖であり、
R^{z9}が、シアノ、－N（R^{z7}）$_2$、－OR^{z7}、－C（O）R^{z8}、－C（O）$_2R^{z7}$、または－C（O）N（R^{z7}）$_2$である、請求項２～５のいずれか一項に記載の化学成分。
【請求項７】
Z_2が、５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリール環に縮合して二環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族であり、前記環系が、請求項６で定義されるとおりに任意で置換されている、請求項６に記載の化学成分。
【請求項８】
Z_2が、６員ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが１個のＮまたはＯ原子を含有し、６員アリールまたはヘテロアリール環に縮合して二環式基を形成しており、前記環系が、請求項７で定義されるとおりに任意で置換されている、請求項７に記載の化学成分。
【請求項９】
式（Ｖ）：

【化２８３】



（Ｖ）

の化合物または薬学的に許容される塩である、請求項６に記載の化学成分（式中、

ｍは、０、１、または２であり、

X_4は、Ｓ、Ｏ、または$N(R^{n4})$であり、

X_5は、Ｏ、Ｃ（Ｏ）、または$C(R^{x5})(R^{x5'})$であり、X_4が$N(R^{n4})$またはＳである場合、X_5は、Ｏではなく、

R^{n4}は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、

R^{x5}は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、または$C_{1\sim4}$アルキルであり、

$R^{x5'}$は、水素、フルオロ、または$C_{1\sim4}$アルキルであり、R^{x5}がヒドロキシルである場合、$R^{x5'}$は、フルオロではないか、

またはR^{x5}及び$R^{x5'}$は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ環式３～６員炭素環、または１個のみのヘテロ原子を含むスピロ環式４～６員複素環を形成しており、前記ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、またはＳから選択され、

破線は、単結合または二重結合を示し、

環Ａは、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、$-S-C_{1\sim4}$脂肪族、$-S-C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$-N(R^{z7})_2$、$-C(O)R^{z8}$、$-S(O)R^{z8}$、$-S(O)_2R^{z8}$、$-C(O)_2R^{z7}$、$-C(O)N(R^{z7})_2$、$-S(O)_2N(R^{z7})_2$、$-OC(O)N(R^{z7})_2$、$-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$、$-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$、$-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$、T_2-R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルで任意に置換されている縮合５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールであり、

T_2は、$C_1\sim C_2$アルキレン鎖であり、

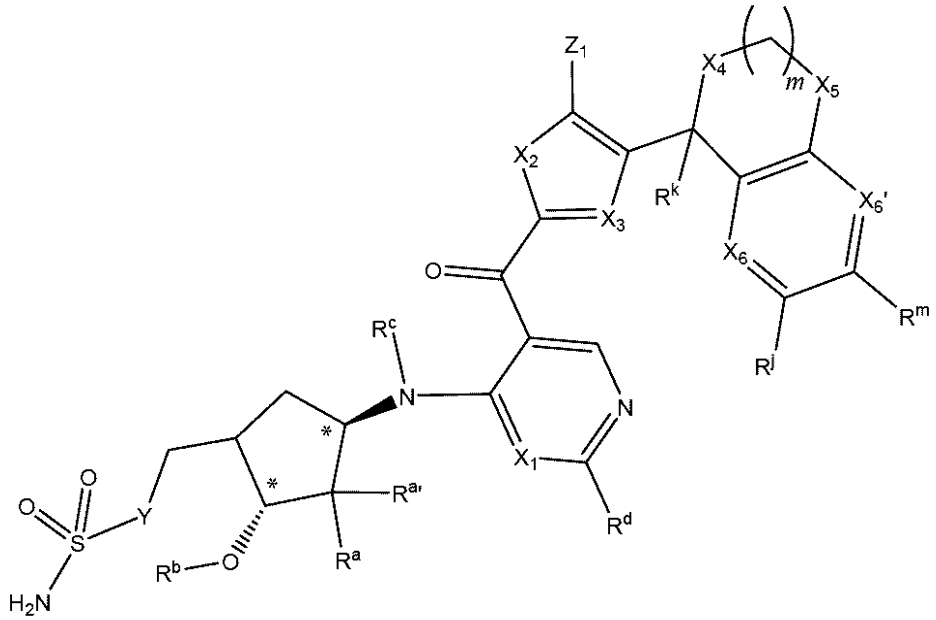
R^{z9}は、シアノ、$-N(R^{z7})_2$、$-OR^{z7}$、$-C(O)R^{z8}$、$-C(O)_2R^{z7}$、または$-C(O)N(R^{z7})_2$であり、

R^kは、水素またはメチルである）。

【請求項１０】

式（ＶＩ）：

【化２８４】



（ＶＩ）、

の化合物または薬学的に許容される塩である、請求項９に記載の化学成分（式中、

ｍは、１または２であり、

X_6は、ＮまたはＣ（R^{x6}）であり、

X_6’は、ＮまたはＣ（R^{x6}’）であり、

R^{x6}、R^{x6}’、R^{j}、及びR^{m}のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－CH_2－ＯR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、

R^{x6}、R^{x6}’、R^{j}及びR^{m}の少なくとも１個は、水素である）。

【請求項１１】

ｍが、１であり、

X_5が、CH_2であり、

R^{n4}が、水素またはメチルであり、

R^{x6}、R^{x6}’、R^{j}、及びR^{m}のそれぞれが独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－Ｃ≡ＣＨであり、

R^{x6}、R^{x7}、R^{j}、及びR^{m}の少なくとも１個が、水素である、請求項１０に記載の化学成分。

【請求項１２】

X_4が、ＯまたはＮ（Ｈ）であり、

X_6が、ＮまたはＣ（Ｈ）であり、

X_6’が、Ｃ（Ｈ）であり、

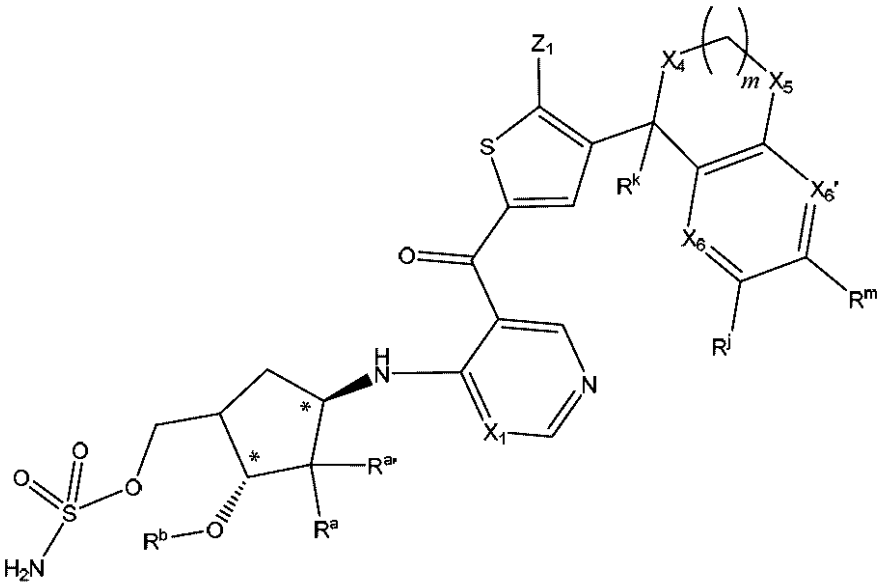
R^{m}が、水素、フルオロ、またはクロロであり、

R^{j}が、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、または－CF_3である、請求項１０または１１に記載の化学成分。

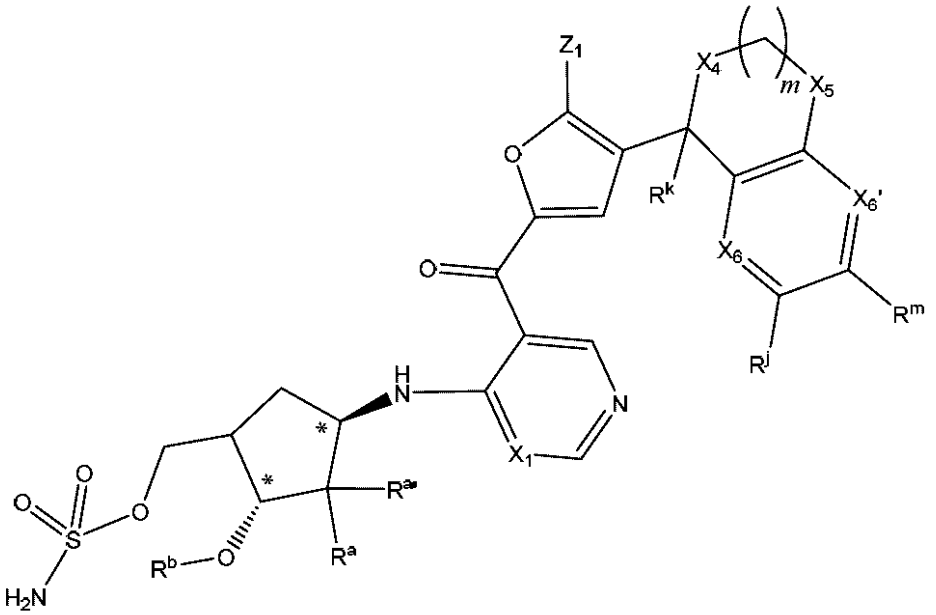
【請求項１３】

式（ＶＩａ）または（ＶＩｂ）：

【化２８５】



（ＶＩａ）



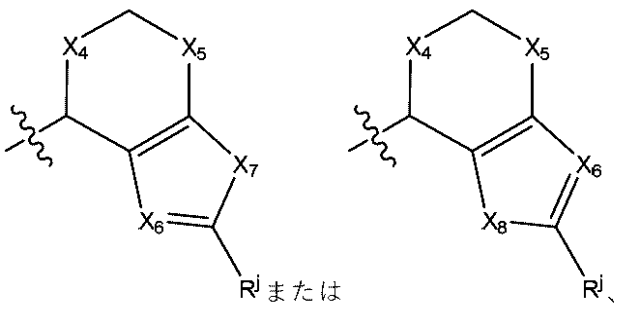
（ＶＩｂ）

の化合物または薬学的に許容される塩である、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項１４】

Z_2が、

【化２８６】



であり、式中、

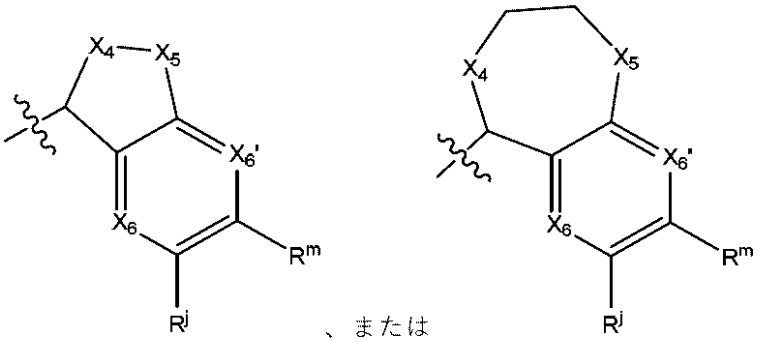
X_4が、ＯまたはＮ（R^{n4}）であり、

X_5が、C（R^{x5}）（$R^{x5'}$）であり、
X_6が、NまたはC（R^{x6}）であり、
X_7が、OまたはSであり、
X_8が、SまたはN（H）であり、
R^{x6}及びR^jがそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－N（R^{z7}）$_2$、－C（O）$_2R^{z7}$、－C（O）N（R^{z7}）$_2$、－S（O）$_2$N（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2N（R^{z7}）$_2$、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルである、請求項9に記載の化学成分。

【請求項15】

Z_2が、

【化287】

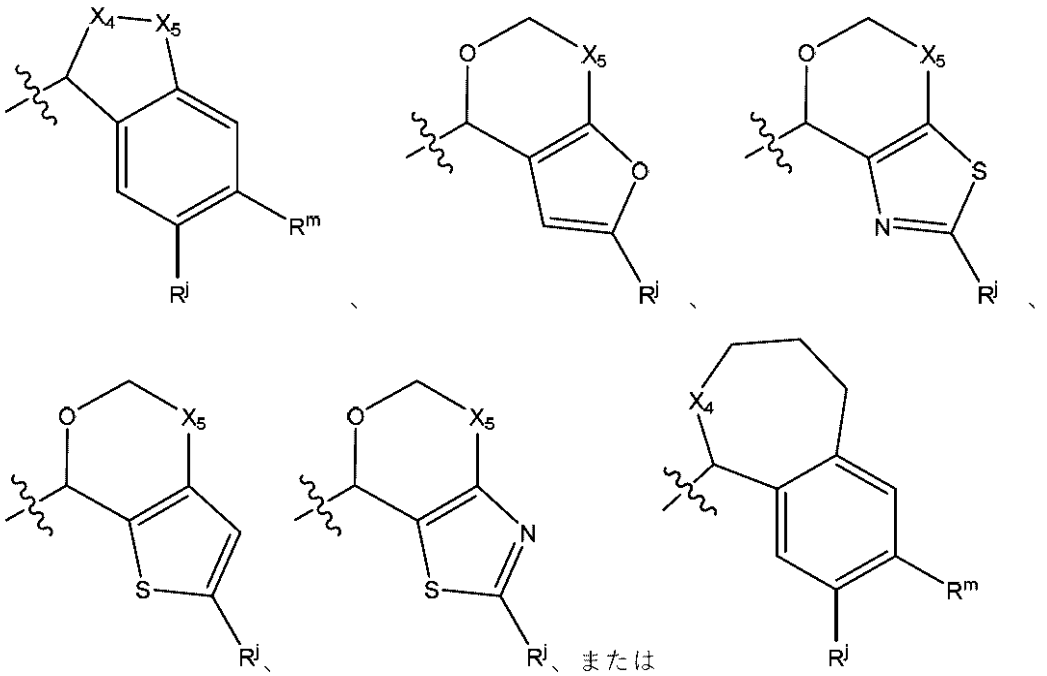


であり、式中、
X_4が、OまたはN（R^{n4}）であり、
X_5が、C（R^{x5}）（$R^{x5'}$）であり、
X_6が、NまたはC（R^{x6}）であり、
X_6'が、NまたはC（R^{x6}）であり、
各R^{x6}、R^j、及びR^mが独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－N（R^{z7}）$_2$、－C（O）$_2R^{z7}$、－C（O）N（R^{z7}）$_2$、－S（O）$_2$N（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2N（R^{z7}）$_2$、3～6員脂環族、または4～6員ヘテロシクリルであり、
R^{x6}、R^j、またはR^mの少なくとも1個が、水素である、請求項9に記載の化学成分。

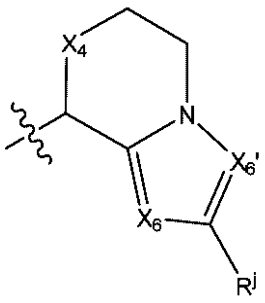
【請求項16】

Z_2が、

【化２８８】

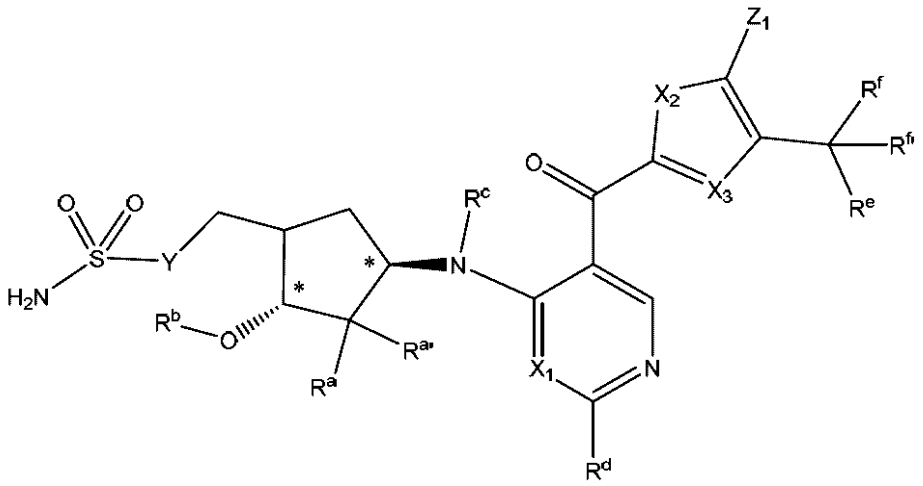


であり、
　Ｘ$_{5}$が、Ｃ（Ｒ^{ｘ５}）（Ｒ$^{ｘ５’}$）であり、
　Ｒ^{ｘ５}及びＲ$^{ｘ５’}$が独立して、水素またはフルオロであるか、またはそれらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル環を形成しており、
　Ｒ^{ｊ}が、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－Ｃ≡ＣＨであり、
　Ｒ^{ｍ}が、水素、フルオロ、またはクロロである、請求項９に記載の化学成分。
【請求項１７】
　Ｚ$_{2}$が、
【化２８９】



であり、
　Ｘ$_{4}$が、ＯまたはＮ（Ｒ^{ｎ４}）であり、
　Ｘ$_{6}$が、ＮまたはＣ（Ｒ^{ｘ６}）であり、
　Ｘ$_{6}$’が、ＮまたはＣ（Ｒ^{ｘ６}）であり、
　Ｒ^{ｎ４}が、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり、
　Ｒ^{ｘ６}、Ｒ^{ｊ}、またはＲ^{ｍ}のそれぞれが独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、Ｃ$_{1～4}$フルオロ脂肪族、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ｚ７}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－ＯＲ^{ｚ７}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{ｚ７}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルである、請求項９に記載の化学成分。
【請求項１８】

Z_2がL－R^eである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化学成分。
【請求項１９】
Lが、－C（R^f）（$R^{f'}$）－、－S－、－C（＝O）－、－C（R^f）（$R^{f'}$）－O－、－C（R^f）（$R^{f'}$）－S－、－C（R^f）（$R^{f'}$）－N（R^g）－、－C（R^f）（$R^{f'}$）－CH_2－、または－C（R^f）（$R^{f'}$）－C≡C－である、請求項１８に記載の化学成分。
【請求項２０】
式（ＶＩＩＩ）：
【化２９０】



（ＶＩＩＩ）

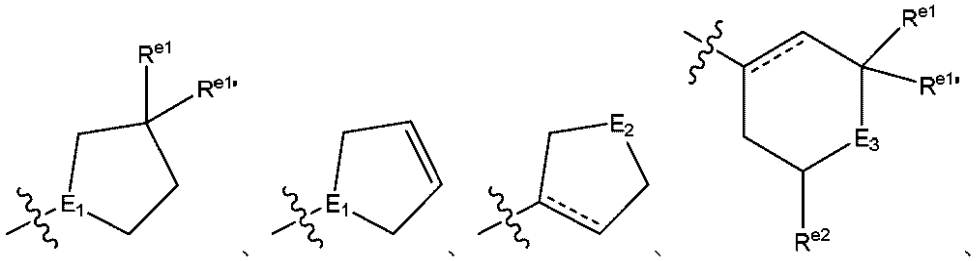
の化合物または薬学的に許容される塩である、請求項１８または１９に記載の化学成分。
【請求項２１】
R^eが、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1～4}$脂肪族、$C_{1～4}$フルオロ脂肪族、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$フルオロアルコキシ、S－$C_{1～4}$脂肪族、S－$C_{1～4}$フルオロ脂肪族、－N（R^{z7}）$_2$、－C（O）R^{z8}、－S（O）R^{z8}、－S（O）$_2R^{z8}$、－C（O）$_2R^{z7}$、－C（O）N（R^{z7}）$_2$、－S（O）$_2$N（R^{z7}）$_2$、－OC（O）N（R^{z7}）$_2$、－N（R^{z7}）C（O）R^{z8}、－N（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－N（R^{z7}）C（O）OR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されていて、かつ１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、またはスピロ環式４～６員複素環で任意に置換されている３～７員脂環族または４～７員ヘテロシクリルから選択される環であり、
存在するR^{z7}がそれぞれ独立して、水素または$C_{1～4}$アルキルであり、
存在するR^{z8}がそれぞれ独立して、$C_{1～4}$アルキルであり、
T_2が、$C_{1～2}$アルキレン鎖であり、
R^{z9}が、シアノ、－N（R^{z7}）$_2$、－OR^{z7}、－C（O）R^{z8}、－C（O）$_2R^{z7}$、または－C（O）N（R^{z7}）$_2$である、請求項１８～２０のいずれか一項に記載の化学成分。
【請求項２２】
各R^fが独立して、水素、ヒドロキシル、N（R^h）（$R^{h'}$）、$C_{1～4}$アルコキシ、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－OCH_3で任意に置換されている$C_{1～4}$アルキルであり、
各$R^{f'}$が独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－OCH_3で任意に置換されている$C_{1～4}$アルキルであり、
R^eが、５～７員脂環族環または１個のみのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリ

ルであり、前記環が、請求項１８～２１のいずれか一項で定義されるとおりに任意で置換されている、請求項１８～２１のいずれか一項に記載の化学成分。

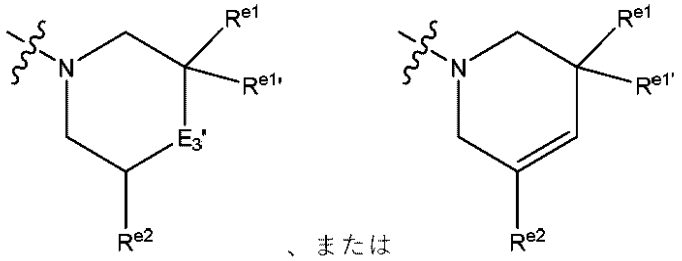
【請求項２３】

R^eが、

【化２９１】



【化２９２】



であり、式中、

破線が、単結合または二重結合を示し、

E_1が、NまたはC（H）であり、

E_2が、O、S、またはCH_2であり、

E_3が、O、S、N（R^{e3}）、またはC（H）（R^{e3}）であり、

E_3’が、O、N（R^{e3}）、またはC（H）（R^{e3}）であり、

R^{e1}及びR^{e1}’がそれぞれ独立して、水素またはフルオロであり、

R^{e2}が、水素またはメチルであり、

R^{e3}が、水素またはメチルである、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項２４】

R^f及びR^f’がそれぞれ独立して、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、もしくはシクロプロピルであるか、または一緒になって、$=CH_2$を形成しており、

R^eが、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、かつ独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、$-N(R^{z7})_2$、$-C(O)_2R^{z7}$、$-C(O)N(R^{z7})_2$、$-S(O)_2N(R^{z7})_2$、$-CH_2-OR^{z7}$、$-CH_2NR^{z7}$、または３～６員脂環族もしくは４～６員ヘテロシクリルで任意に置換されている６員アリールまたは５～６員ヘテロアリールから選択される環である、請求項２０に記載の化学成分。

【請求項２５】

R^fが、水素、ヒドロキシル、N（R^h）（R^h’）、$-OCH_3$、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは$-OCH_3$で任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族であり、

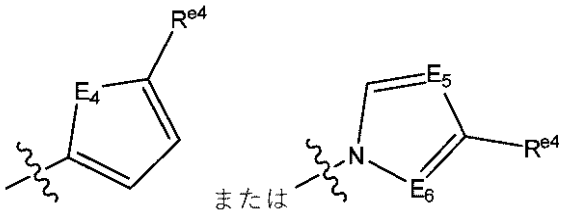
R^f’が、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは$-OCH_3$で任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族であるか、

または、それらが結合している炭素原子、R^f、及びR^f’と一緒になって、４～６員複素環であって、N（プロトン化または$C_{1\sim4}$アルキル化されていてよい）、O、または

Ｓから選択される１個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、前記４～６員複素環を形成しており、
Ｒ^{f}及びＲ$^{f'}$の少なくとも１個が、少なくとも１個のヘテロ原子を含み、
Ｒ^{e}が、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合していて、かつ1個または複数個のハロゲン、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、Ｃ$_{1～4}$フルオロ脂肪族、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{z7}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{z7}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z7}）$_{2}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{z7}）$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$－ＯＲ^{z7}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{z7}、３～６員脂環族、もしくは４～６員ヘテロシクリルで任意に置換されているＣ$_{1～4}$脂肪族で任意に置換されている６員アリールまたは５～６員ヘテロアリールから選択される環である、請求項２０に記載の化学成分。

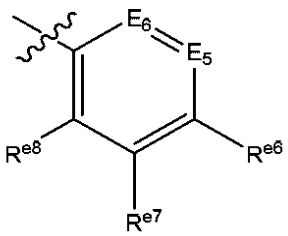
【請求項２６】
Ｒ^{e}が、独立して存在する１～３のクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、シアノ、シクロプロピル、ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－Ｃ≡ＣＨで任意に置換されている６員アリールまたは５～６員ヘテロアリールから選択される環である、請求項１８～２０または２４～２５のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項２７】
Ｒ^{e}が、
【化２９３】



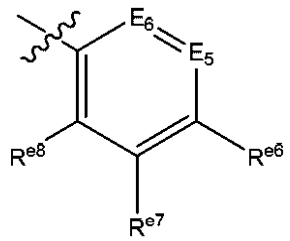
であり、
Ｅ$_{4}$が、ＳまたはＯであり、
Ｅ$_{5}$が、ＮまたはＣ（Ｒ^{e5}）であり、
Ｅ$_{6}$が、ＮまたはＣ（Ｈ）であり、
Ｒ^{e4}が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{e5}が、水素またはハロゲンである、請求項１８～２０または２４～２６のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項２８】
Ｒ^{e}が、
【化２９４】



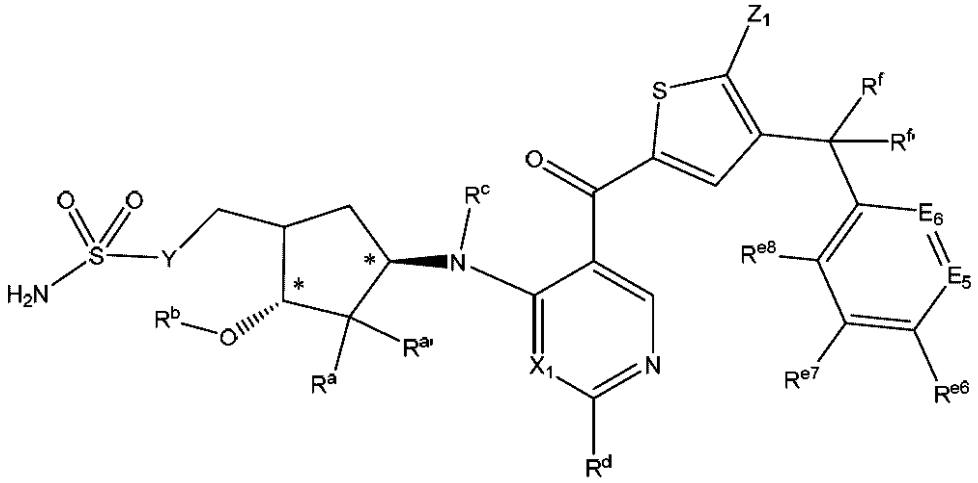
であり、
Ｅ$_{5}$が、ＮまたはＣ（Ｒ^{e5}）であり、
Ｅ$_{6}$が、ＮまたはＣ（Ｈ）であり、
Ｒ^{e5}、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}のそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、または－Ｃ≡ＣＨであり、
Ｒ^{e5}、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}の少なくとも２個が、水素である、請求項１８～

２０または２４～２６のいずれか一項に記載の化学成分。
【請求項２９】
Ｒ^{e}が、
【化２９５】

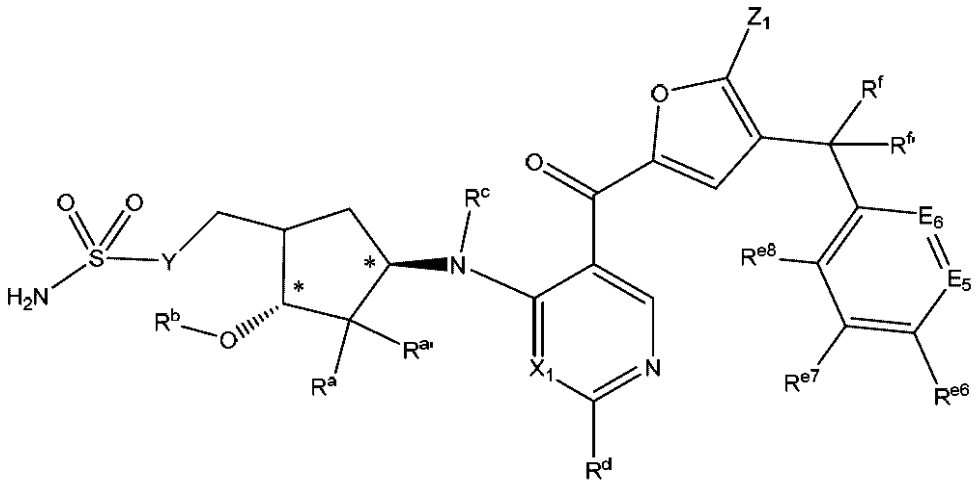


であり、
Ｅ$_{5}$が、ＮまたはＣ（Ｒ$^{e\ 5}$）であり、
Ｅ$_{6}$が、ＮまたはＣ（Ｈ）であり、
Ｒ$^{e\ 5}$が、水素、ハロゲン、メチル、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、または－Ｃ≡ＣＨであり、
Ｒ$^{e\ 6}$が、水素、フルオロ、またはクロロであり、
Ｒ$^{e\ 7}$が、水素、フルオロ、またはクロロであり、
Ｒ$^{e\ 8}$が、水素、ハロゲン、メチル、－ＯＣＨ$_{3}$、またはシアノであり、
Ｒ$^{e\ 6}$、Ｒ$^{e\ 7}$、及びＲ$^{e\ 8}$の少なくとも１個が、水素である、請求項１８～２０または２４～２６のいずれか一項に記載の化学成分。
【請求項３０】
式（ＶＩＩＩａ）または（ＶＩＩＩｂ）：

【化２９６】



（ＶＩＩＩａ）



（ＶＩＩＩｂ）

の化合物または薬学的に許容される塩である、請求項２８または２９に記載の化学成分。

【請求項３１】

Ｒ^{e}が、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくはＣ$_{1～4}$アルキルで任意に置換されているＣ$_{1～4}$アルキルである、請求項１８～２０のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項３２】

Ｚ$_{1}$が、水素、ハロゲン、シアノ、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{z5}）$_{2}$、もしくはもう独立して選択される１個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されているＣ$_{1～4}$脂肪族であり、

存在するＲ^{z5}がそれぞれ独立して、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項３３】

Ｚ$_{1}$が、水素、クロロ、またはメチルである、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項３４】

Ｚ$_{2}$が水素である、請求項５に記載の化学成分。

【請求項３５】

Ｒ^{b}が、水素である、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項３６】

Ｒ^{b}が、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{bx}であり、

R^{bx}が、$C_{1\sim4}$アルキル、－ＣＨ（R^{by}）－NH_2、ピロリジニル、または－L_b－OPO_3H_2であり、
R^{by}が、ヒドロキシル、フェニル、フェノリル、イミダゾリル、カルボキシル、アミノ、グアニジノ、－SCH_3、－Ｃ（Ｏ）NH_2、またはインドリルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$アルキルであり、
L_bが、$C_{1\sim4}$アルキレン、－（CH_2）$_{n1}$－フェニレン－（CH_2）$_{n2}$－から選択される二価リンカーであり、ｎ１が０または１であり、ｎ２が１または２である、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化学成分。

【請求項３７】

下記：
Ｙが、－Ｏ－である、
R^aが、水素である、
$R^{a'}$が、水素である、
R^cが、水素である、
X_1が、Ｎである、
R^dが、水素である、または
X_3が、Ｃ（Ｈ）である
の少なくとも１つが当てはまる、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化学成分

【請求項３８】

［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（メトキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（メトキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル2］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］ア

ミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フリル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－フリル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル

）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－ブロモフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－ブロモフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチ

ルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－メチル－４－（３－メチルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）ヒドロキシメチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）ヒドロキシメチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－クロロ－１Ｈ－ピラゾール－１

－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－ヒドロキシ（フェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－ヒドロキシ（フェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（３－メチルベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－メチルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－ヨードベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－メチル－４－（３－メチルベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５－クロロ－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（Ｒ）－フェニルスルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（Ｓ）－フェニルスルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（５－メチル－４－｛（Ｒ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（５－メチル－４－｛（Ｓ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－エチニルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－５－クロロ－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－クロロベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－メトキシフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［３－（メチルスルファニル）ベンジル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シク

ロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－（３－ブロモベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロ－２－フルオロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－ヒドロキシ（２－メトキシフェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－ヒドロキシ（２－メトキシフェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（５－ベンジル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロ－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（フェノキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－（３－クロロベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフ

ェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－フルオロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－ブロモフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－ヨードベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－クロロフェニル）ビニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－チエニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－チエニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，４－ジクロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（３－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、

｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－エチルベンジル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－５－クロロ－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［３－（ジフルオロメトキシ）ベンジル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－ベンジル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－ブロモ－４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３－クロロフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（２Ｓ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミ

ジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（２Ｒ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－クロロ－４－｛（Ｒ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－クロロ－４－｛（Ｓ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－メトキシベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－シアノフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－クロロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（６－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（５－ベンジル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－シアノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－クロロフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－メチルフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（６－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－４－｛［５－（５－フェニル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ

｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－メチル－４－（フェニルスルファニル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－｛［（３－クロロフェニル）（メチル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（４，５－ジベンジル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４，５－ジベンジル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（５－メチル－４－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［２－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－｛［（２－クロロフェニル）スルファニル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－ブロモ－２－シアノ－１Ｈ－ピロル－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（２，５－ジクロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（２，５－ジクロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピ

リミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２，３－ジクロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－エトキシフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（４－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－（２－クロロフェニル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－ヨードフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－クロロフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペ

ンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－ブロモフェニル）ビニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－シクロヘキシルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－シクロヘキシルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（６，７－ジヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（３－メチル－１Ｈ－ピロル－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イルメチル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－シクロヘキシル（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－シクロヘキシル（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－ヒドロキシ（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－ヒドロキシ（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（フェニルスルファ

ニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－シアノ－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２，３－ジクロロフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３－クロロフェニル）スルホニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－エチルフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［２－（２－メトキシフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インドール－１－イル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－シアノベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－クロロ－４－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－イソプロピルフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－ベンゾイミダゾｌ－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３－シアノ－１Ｈ－ピロル－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキシルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（フェニルスルホニル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－イソプロポキシフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－４－［（５－｛［５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルホニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－（ヒドロキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（４－ベンゾイル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビチオフェン－５’－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、

｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビチオフェン－５’－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５－クロロピリジン－３－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－（メトキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンゾイル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロル－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］－１Ｈ－インドール－１－イル｝メチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（ベンジルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（メトキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［（３Ｒ）－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［（３Ｓ）－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキ

シエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－１－メチルピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－１－メチルピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－アセチル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（４－アセチル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［２－クロロ－５－（５－フェニル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－（フェニルスルホニル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－アセチル－５－クロロ－２－チエニル）

カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－ブロモ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチル

スルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマー

ト、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（７Ｓ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（７Ｒ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジ

ン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］

アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１’Ｒ）－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１’Ｓ）－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペン

チル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－フルオロ

－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－３－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－３－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマー

ト、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－シアノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－シアノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］ア

ミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾアゼピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾアゼピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－５－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－５－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－シアノ－４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－シアノ－４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｒ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｓ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－｛（１Ｒ）－７－［（ジメチルアミノ）メチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル｝－５－メチル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－｛（１Ｓ）－７－［（ジメチルアミノ）メチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル｝－５－メチル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチルアミノアセタート
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５Ｒ）－８，８－ジフルオロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５Ｓ）－８，８－ジフルオロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－２－メチ

ル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ）－７－クロロ－１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（２－クロロ－５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ）－７－クロロ－１－（２－クロロ－５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタノアート
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－メト

キシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｒ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｓ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］オキサジノ［４，３－ａ］ベンゾイミダゾｌ－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］オキサジノ［４，３－ａ］ベンゾイミダゾｌ－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル３－［（ホスホノオキシ）メチル］ベンゾアート
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－エチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－（ピロリジン－１－イル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－（ピロリジン－１－イル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－ベンジル－１，３－チアゾール－２－イル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－メチルベンジル）－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化学成分。

【請求項３９】

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メ

チル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－イル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（

２Ｓ）－２－アミノプロパノアート、
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチルペンタノアート、
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル［４－（ホスホノオキシ）フェニル］アセタート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］（メチル）アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］（メチル）アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化学成分。
【請求項４０】
請求項１～３８のいずれか一項に記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項４１】
対象においてがんを処置する方法であって、がんを有する対象に、治療有効量の請求項１～３８のいずれか一項に記載の化学成分を投与することを含む、前記方法。
【請求項４２】
がんの処置において使用するための、請求項１～３８のいずれか一項に記載の化学成分。
【請求項４３】
がんを処置するための、請求項１～３８のいずれかに記載の化学成分の使用。
【請求項４４】
がんを処置するための医薬品の製造における、請求項１～３８のいずれかに記載の化学成分の使用。
【請求項４５】
請求項１～３８のいずれかに記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための医薬組成物。
【請求項４６】
請求項３９に記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項４７】
対象においてがんを処置する方法であって、がんを有する対象に、治療有効量の請求項３９に記載の化学成分を投与することを含む、前記方法。
【請求項４８】
がんの処置において使用するための、請求項３９に記載の化学成分。
【請求項４９】
がんを処置するための、請求項３９に記載の化学成分の使用。

【請求項５０】
がんを処置するための医薬品の製造における請求項３９に記載の化学成分の使用。
【請求項５１】
請求項３９に記載の化学成分と、薬学的に許容される担体とを含む、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置するための医薬組成物。
【請求項５２】
【化２９７】

Ｉ－１６ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－(３－ブロモフェニル)(ヒドロキシ)メチル］－５－クロロ－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－(３－ブロモフェニル)(ヒドロキシ)メチル］－５－クロロ－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－１８ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－アミノ(６－ブロモピリジン－２－イル)メチル］－５－クロロ－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－アミノ(６－ブロモピリジン－２－イル)メチル］－５－クロロ－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２２ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－アミノ(３－ブロモフェニル)メチル］－５－クロロ－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－アミノ(３－ブロモフェニル)メチル］－５－クロロ－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２４８ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(１Ｓ)－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシ

【化２９８】

クロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２４ａ　［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５１ａ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５２ｂ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５

【化２９９】

－（{４－［(１Ｓ)－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５３ａ　［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{５－クロロ－４－［(８Ｓ)－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{５－クロロ－４－［(８Ｒ)－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５４ｂ　［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{４－［(１Ｒ)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{４－［(１Ｓ)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５５ｂ　［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{５－クロロ－４－［(１Ｒ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

または［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{５－クロロ－４－［(１Ｓ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－

【化３００】

２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５６ｂ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５７ｂ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５８ａ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} シクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} シクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２５９ａ　［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル} カル

【化３０１】

ボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２６１ｂ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２６３ａ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２６４ｂ　［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２６６ｂ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシ

【化３０２】

クロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［(８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２６８ｂ　［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［(１Ｒ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［(１Ｓ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２６９ａ　［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［(７Ｓ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［(７Ｒ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２７０ｂ　{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－{４－［(１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル} ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマートまたは {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－{４－［(１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－

【化３０３】

５－メチル－２－フロイル}ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート、

Ｉ－２７１ａ　［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２７７ａ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｒ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｓ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２８２ｂ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－

【化３０４】

イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－２８５ａ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－６ａ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

Ｉ－９ａ　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

である化学成分、またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、それらすべてが全体で参照によって本明細書に組み込まれる２０１４年７月１日出願の米国特許仮出願第６２／０１９，７５６号及び２０１５年６月２８日出願の米国特許仮出願第６２／１８５，６７８号の利益を主張する。

【背景技術】

【０００２】

低分子ユビキチン様修飾因子（ＳＵＭＯ）は、Ｕｂコンジュゲーションと同様の手法で細胞タンパク質に共有結合によってコンジュゲートされるユビキチン様タンパク質（Ｕｂｌ）ファミリーのメンバーである（Ｋｅｒｓｃｈｅｒ，Ｏ．，Ｆｅｌｂｅｒｂａｕｍ，Ｒ．，ａｎｄ Ｈｏｃｈｓｔｒａｓｓｅｒ，Ｍ．，２００６．，Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｂｙ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ ａｎｄ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．，Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．２２：１５９～８０）。哺乳動物細胞は、３種の主なアイソフォーム、すなわちＳＵＭＯ１、ＳＵＭＯ２、及びＳＵＭＯ３を発現する。ＳＵＭＯ２及びＳＵＭＯ３は、約９５％のアミノ酸配列相同性を共有するが、ＳＵＭＯ１とは約４５％の配列相動性を有する（Ｋａｍｉｔａｎｉ，Ｔ．，Ｋｉｔｏ，Ｋ．，Ｎｇｕｙｅｎ，Ｈ．Ｐ．，Ｆｕｋｕｄａ－Ｋａｍｉｔａｎｉ，Ｔ．，ａｎｄ Ｙｅｈ，Ｅ．Ｔ．，１９９８．，Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｓｅｃｏｎｄ ｍｅｍｂｅｒ ｏｆ ｔｈｅ ｓｅｎｔｒｉｎ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７３（１８）：１１３４９～５３）。ＳＵＭＯタンパク質は、タンパク質の単一のリシン残基にコンジュゲートされ得るか（モノＳＵＭＯ化）、またはタンパク質にすでにコンジュゲートされている第２のＳＵＭＯタンパク質にコンジュゲートされて、ＳＵＭＯ鎖を形成し得る（ポリＳＵＭＯ化）。内部コンセンサスＳＵＭＯ修飾部位を保有するため、ＳＵＭＯ２／３のみが、そのような鎖を形成し得る（Ｔａｔｈａｍ，Ｍ．Ｈ．、Ｊａｆｆｒａｙ，Ｅ．，Ｖａｕｇｈａｎ，Ｏ．Ａ．，Ｄｅｓｔｅｒｒｏ，Ｊ．Ｍ．，Ｂｏｔｔｉｎｇ，Ｃ．Ｈ．、Ｎａｉｓｍｉｔｈ，Ｊ．Ｈ．、Ｈａｙ，Ｒ．Ｔ．，２００１．，Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ ｃｈａｉｎｓ ｏｆ ＳＵＭＯ－２ ａｎｄ ＳＵＭＯ－３ ａｒｅ ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ ｔｏ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｕｂｓｔｒａｔｅｓ ｂｙ ＳＡＥ１／ＳＡＥ２ ａｎｄ Ｕｂｃ９．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７６（３８）：３５３６８～７４）。追加のアイソフォームであるＳＵＭＯ４は、腎臓、リンパ節、及び脾臓細胞において見出されているが、ＳＵＭＯ４が細胞タンパク質にコンジュゲートされ得るかどうかは知られていない。

【０００３】

ＳＵＭＯ１、ＳＵＭＯ２、及びＳＵＭＯ３は、ＳＵＭＯ活性化酵素（ＳＡＥ）によってＡＴＰ依存的に活性化される。ＳＡＥは、ＳＡＥ１（ＳＵＭＯ活性化酵素サブユニット１）及びＳＡＥ２（ＵＢＡ２）からなるヘテロ二量体である。ＳＵＭＯのＣ末端グリシン残基をアデニル化するために、ＳＡＥは、他のＥ１活性化酵素と同様に、ＡＴＰを使用する。第２のステップでは、チオエステル中間体が、ＳＵＭＯのＣ末端グリシンとＳＡＥ２中のシステイン残基との間に形成される。次に、ＳＵＭＯは、Ｅ１から、ＳＵＭＯコンジュゲート酵素（Ｅ２）、ＵＢＣ９のシステイン残基に移される。多くのＥ２酵素を含有するＵｂ経路とは異なり、Ｕｂｃ９は、現在のところ唯一公知である、ＳＵＭＯのためのコンジュゲート酵素であり、ＳＵＭＯ１、ＳＵＭＯ２、及びＳＵＭＯ３タンパク質と共に機能する。次いで、ＳＵＭＯタンパク質は、直接的に、またはＥ３リガーゼと併せて、ターゲットタンパク質上のリシン側鎖のイプシロンアミノ基とのイソペプチド結合形成により、ターゲットタンパク質にコンジュゲートされる。ＰＩＡＳ（活性化シグナル伝達性転写因子タンパク質のタンパク質阻害物質）タンパク質、及びＲａｎ結合タンパク質２（ＲａｎＢＰ２）、及びポリコーム２（Ｐｃ２）を含む数種のＳＵＭＯ Ｅ３リガーゼが特定されている（Ｊｏｈｎｓｏｎ，Ｅ．Ｓ．ａｎｄ Ｇｕｐｔａ，Ａ．Ａ．，２００１．，Ａｎ Ｅ３－ｌｉｋｅ ｆａｃｔｏｒ ｔｈａｔ ｐｒｏｍｏｔｅｓ ＳＵＭＯ ｃｏｎｊｕｇａｔｉｏｎ ｔｏ ｔｈｅ ｙｅａｓｔ ｓｅｐｔｉｎｓ．，Ｃｅｌｌ．１０６（６）：７３５～４４、Ｐｉｃｈｌｅｒ，Ａ．，Ｇａｓｔ，Ａ．，Ｓｅｅｌｅｒ，Ｊ．Ｓ．，Ｄｅｊｅａｎ，Ａ．、Ｍｅｌｃｈｉｏｒ，Ｆ．２００２．，Ｔｈｅ ｎｕｃｌｅｏｐｏｒｉｎ ＲａｎＢＰ２ ｈａｓ ＳＵＭＯ１ Ｅ３ ｌｉｇａｓｅ ａｃｔｉｖｉｔｙ．，Ｃｅｌｌ．１０８（１）：１０９～２０、Ｋａｇｅｙ，Ｍ．Ｈ．、Ｍｅｌｈｕｉｓｈ，Ｔ．Ａ．、ａｎｄ Ｗｏｔｔｏｎ，Ｄ．，２００３．，Ｔｈｅ ｐｏｌｙｃｏｍｂ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｃ２ ｉｓ ａ ＳＵＭＯ Ｅ３．，Ｃｅｌｌ．１１３（１）：１２７～３７）

。細胞ターゲットに結合すると、ＳＵＭＯは、基質タンパク質の機能、細胞内局在、複合体形成、及び／または安定性を調節する（Ｍｕｅｌｌｅｒ，Ｓ．，Ｈｏｅｇｅ，Ｃ．、Ｐｙｒｏｗｏｌａｋｉｓ，Ｇ．，ａｎｄ Ｊｅｎｔｓｃｈ，Ｓ．，２００１．，ＳＵＭＯ，ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ’ｓ ｍｙｓｔｅｒｉｏｕｓ ｃｏｕｓｉｎ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．２（３）：２０２～１０）。ＳＵＭＯコンジュゲーションは、ＳＥＮＰと呼ばれる脱ＳＵＭＯ化酵素の作用により可逆的であり（Ｈａｙ，Ｒ．Ｔ．，２００７．，ＳＵＭＯ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｐｒｏｔｅａｓｅｓ：ａ ｔｗｉｓｔ ｉｎ ｔｈｅ ｔａｉｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．，１７（８）：３７０～６）、次いで、ＳＵＭＯタンパク質は、追加のコンジュゲーションサイクルに関係し得る。

【０００４】

ＳＡＥ開始ＳＵＭＯコンジュゲーションは、細胞周期調節、転写調節、細胞タンパク質ターゲティング、ゲノム完全性の維持、染色体分離、及びタンパク質安定性を含む多様な細胞プロセスの調節において主要な役割を果たしている（Ｈａｙ，Ｒ．Ｔ．，，２００５．，ＳＵＭＯ：ａ ｈｉｓｔｏｒｙ ｏｆ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ．１８（１）：１～１２、Ｇｉｌｌ，Ｇ．，２００４．，ＳＵＭＯ ａｎｄ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ ｉｎ ｔｈｅ ｎｕｃｌｅｕｓ：ｄｉｆｆｅｒｅｎｔ ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ，ｓｉｍｉｌａｒ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ？，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１８（１７）：２０４６～５９）。例えば、ＳＵＭＯコンジュゲーションは、それを核膜孔複合体にターゲティングすることによって、ＲａｎＧＡＰ１の細胞内局在に変化をもたらす（Ｍａｈａｊａｎ，Ｒ．，Ｄｅｌｐｈｉｎ，Ｃ．，Ｇｕａｎ，Ｔ．，Ｇｅｒａｃｅ，Ｌ．，ａｎｄ Ｍｅｌｃｈｉｏｒ，Ｆ．，１９９７．，Ａ ｓｍａｌｌ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｒｅｌａｔｅｄ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ ｉｎｖｏｌｖｅｄ ｉｎ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ＲａｎＧＡＰ１ ｔｏ ｎｕｃｌｅａｒ ｐｏｒｅ ｃｏｍｐｌｅｘ ｐｒｏｔｅｉｎ ＲａｎＢＰ２．，Ｃｅｌｌ．８８（１）：９７～１０７０）。ＳＵＭＯ化は、ユビキチン化を妨害し、続いて、ＩκＢの分解をブロックし、それによって、ＮＦ－κＢ活性化を負に調節する（Ｄｅｓｔｅｒｒｏ，Ｊ．Ｍ．，Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ，Ｍ．Ｓ．，Ｈａｙ，Ｒ．Ｔ．，１９９８．，ＳＵＭＯ－１ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ＩｋａｐｐａＢａｌｐｈａ ｉｎｈｉｂｉｔｓ ＮＦ－ｋａｐｐａＢ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ．２（２）：２３３～９）。ＳＵＭＯ化は、転写において重要な役割を果たし、抑制作用及び刺激作用の両方を示すと報告されている。調節される転写節の多くは、がんにおいて重要な役割を果たす。例えば、ＳＵＭＯ化は、ｐ５３及びＨＳＦ２などの転写因子の転写活性を刺激する（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ，Ｍ．Ｓ．，Ｄｅｓｔｅｒｒｏ，Ｊ．Ｍ．，Ｌａｉｎ，Ｓ．，Ｍｉｄｇｌｅｙ，Ｃ．Ａ．、Ｌａｎｅ，Ｄ．Ｐ．，ａｎｄ Ｈａｙ，Ｒ．Ｔ．，１９９９．，ＳＵＭＯ－１ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｃｔｉｖａｔｅｓ ｔｈｅ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｏｆ ｐ５３．，ＥＭＢＯ Ｊ．１８（２２）：６４５５～６１、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｍ．Ｌ．，Ｈｏｎｇ，Ｙ．，Ｒｏｇｅｒｓ，Ｒ．，Ｍａｔｕｎｉｓ，Ｍ．Ｊ．，Ｐａｒｋ－Ｓａｒｇｅ，Ｏ．Ｋ．，Ｓａｒｇｅ，Ｋ．Ｄ．，２００１．，Ｓｕｍｏ－１ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｒｅｇｕｌａｔｅｓ ｔｈｅ ＤＮＡ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ｈｅａｔ ｓｈｏｃｋ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｆａｃｔｏｒ ２，ａ ｐｒｏｍｙｅｌｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ ｎｕｃｌｅａｒ ｂｏｄｙ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ｆａｃｔｏｒ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７６（２１）：１８５１３－８）。対照的に、ＳＵＭＯコンジュゲーションは、ＬＥＦ（Ｓａｃｈｄｅｖ，Ｓ．，Ｂｒｕｈｎ，Ｌ．，Ｓｉｅｂｅｒ，Ｈ．，Ｐｉｃｈｌｅｒ，Ａ．，Ｍｅｌｃｈｉｏｒ，Ｆ．，Ｇｒｏｓｓｃｈｅｄｌ，Ｒ．，２００１．，ＰＩＡＳｙ，ａ ｎｕｃｌｅａｒ ｍａｔｒｉｘ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ＳＵＭＯ Ｅ３ ｌｉｇａｓｅ，ｒｅｐｒｅｓｓｅｓ ＬＥＦ１ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｂｙ ｓｅｑｕｅｓｔｒａｔｉｏｎ ｉｎｔｏ ｎｕｃｌｅａｒ ｂｏｄｉｅｓ．，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１５（２３）：３０８８～１０３）及びｃ－Ｍｙｂ（Ｂｉｅｓ，Ｊ．，Ｍａｒｋｕｓ，Ｊ．，ａｎｄ Ｗｏｌｆｆ

, L., 2002., Covalent attachment of the SUMO−1 protein to the negative regulatory domain of the c−Myb transcription factor modifies its stability and transactivation capacity., J Biol Chem. 277（11）：8999～9009）などの転写因子の転写活性を抑制する。したがって、SUMOコンジュゲーションは、がん細胞の生存に重要な遺伝子発現及び増殖制御経路を制御する。

【0005】

SAE経路構成要素の発現の変更が、多発性骨髄腫（Driscoll, J. J., Pelluru, D., Lefkimmiatis, K., Fulciniti, M., Prabhala, R. H., Greipp, P. R., Barlogie, B., Tai, Y. T., Anderson, K. C., Shaughnessy, J. D. Jr., Annunziata, C. M., and Munshi, N. C., 2010., The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome., Blood. 115（14）：2827～34）、及び乳がん（Chen, S. F., Gong, C., Luo, M., Yao, H. R., Zeng, Y. J., and Su, F. X., 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cancer. Chin J Cancer. 30（9）：638～44）を含む様々ながん種において言及されている：（Moschos, S. J., Jukic, D. M.、Athanassiou, C., Bhargava, R., . Dacic, S., Wang, X., Kuan, S. F., Fayewicz, S. L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R., and Becker, D., 2010., Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin−like modifier（SUMO）E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues., Hum Pathol. 41（9）：1286～980）。加えて、前臨床研究は、Myc駆動がんが、SAE阻害に対して特に感受性があり得ることを示している（Kessler, J. D., Kahle, K. T.、Sun, T., Meerbrey, K. L., Schlabach, M. R., Schmitt, E. M., Skinner, S. O., Xu, Q., Li, M. Z., Hartman, Z. C., Rao, M., Yu, P., Dominguez−Vidana, R., Liang, A. C., Solimini, N. L.、Bernardi, R. J., Yu, B.、Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C. K., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Schiff, R., Shaw, C. A., Elledge, S. J., and Westbrook, T. F. 2012. A SUMOylation−dependent transcriptional subprogram is required for Myc−driven tumorigenesis., Science. 335（6066）：348～53、Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F. X., Rudelius, M., Laitinen, I. Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J. A., Cleveland, J. L., and Keller, U.、2014. Myc−induced SUMOylation is a therapeutic vulnerability for B−cell lymphoma., Blood., 124（13）：2081～90）。SUMOコンジュゲーションは腫瘍細胞の増殖及び生存の一因となる基本的な細胞機能を調節するため、SAEのターゲティングは、がんなどの増殖性障害を処置する一手法であり得る。

【0006】

また、ＳＡＥ阻害薬は、腫瘍以外の他の疾患及び状態を処置に適用可能であり得る。例えば、ＳＵＭＯは、神経変性疾患において重要な役割を果たすタンパク質を修飾する（Ｓｔｅｆｆａｎ，Ｊ．Ｓ．，Ａｇｒａｗａｌ，Ｎ．，Ｐａｌｌｏｓ，Ｊ．，Ｒｏｃｋａｂｒａｎｄ，Ｅ．，Ｔｒｏｔｍａｎ，Ｌ．Ｃ．，Ｓｌｅｐｋｏ，Ｎ．，Ｉｌｌｅｓ，Ｋ．，Ｌｕｋａｃｓｏｖｉｃｈ，Ｔ．，Ｚｈｕ，Ｙ．Ｚ．，Ｃａｔｔａｎｅｏ，Ｅ．，Ｐａｎｄｏｌｆｉ，Ｐ．Ｐ．，Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，Ｌ．Ｍ．，Ｍａｒｓｈ，Ｊ．Ｌ．，２００４．，ＳＵＭＯ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｈｕｎｔｉｎｇｔｏｎ ａｎｄ Ｈｕｎｔｉｎｇｔｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ｐａｔｈｏｌｏｇｙ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．，３０４（５６６７）：１００～４）、Ｄｏｒｖａｌ，Ｖ．ａｎｄ Ｆｒａｓｅｒ，Ｐ．Ｅ．，２００６．，Ｓｍａｌｌ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｌｉｋｅ ｍｏｄｉｆｉｅｒ（ＳＵＭＯ）ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｎａｔｉｖｅｌｙ ｕｎｆｏｌｄｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｔａｕ ａｎｄ ａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．，２８１（１５）：９９１９～２４、Ｂａｌｌａｔｏｒｅ，Ｃ．，Ｌｅｅ，Ｖ．Ｍ．，ａｎｄ Ｔｒｏｊａｎｏｗｓｋｉ，Ｊ．Ｑ．，２００７．，Ｔａｕ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ ｒｅｌａｔｅｄ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，８（９）：６６３～７２）。ＳＵＭＯ化はまた、病原性ウイルス感染症、炎症、及び心臓機能において重要な役割を果たすことが報告されている（Ｌｅｅ，Ｈ．Ｒ．，Ｋｉｍ，Ｄ．Ｊ．，Ｌｅｅ，Ｊ．Ｍ．，Ｃｈｏｉ，Ｃ．Ｙ．，Ａｈｎ，Ｂ．Ｙ．，Ｈａｙｗａｒｄ，Ｇ．Ｓ．，ａｎｄ Ａｈｎ，Ｊ．Ｈ．，２００４．，Ａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｃｙｔｏｍｅｇａｌｏｖｉｒｕｓ ＩＥ１ ｐｒｏｔｅｉｎ ｔｏ ｍｏｄｕｌａｔｅ ｓｕｍｏｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ ＰＭＬ ｃｏｒｒｅｌａｔｅｓ ｗｉｔｈ ｉｔｓ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｉｎ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｎｆｅｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ｃｕｌｔｕｒｅｄ ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｃｅｌｌｓ．，Ｊ Ｖｉｒｏｌ．７８（１２）：６５２７～４２、Ｌｉｕ，Ｂ．ａｎｄ Ｓｈｕａｉ，Ｋ．，２００９．，Ｓｕｍｍｏｎ ＳＵＭＯ ｔｏ ｗｒｅｓｔｌｅ ｗｉｔｈ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ．，３５（６）：７３１～２，Ｗａｎｇ，Ｊ．，ａｎｄ Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｒ．Ｊ．，２０１０．Ｓｕｍｏｙｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｃａｒｄｉａｃ ｇｅｎｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ．Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ．１０７（１）：１９～２９）。

したがって、特に増殖性、炎症性、心臓血管、及び神経変性の障害を処置するために良好な治療特性を保有する新規のＳＡＥ阻害薬を提供することは有利である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｋｅｒｓｃｈｅｒ，Ｏ．，Ｆｅｌｂｅｒｂａｕｍ，Ｒ．，ａｎｄ Ｈｏｃｈｓｔｒａｓｓｅｒ，Ｍ．，２００６．，Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｂｙ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ ａｎｄ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．，Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．２２：１５９～８０

【非特許文献２】Ｋａｍｉｔａｎｉ，Ｔ．，Ｋｉｔｏ，Ｋ．，Ｎｇｕｙｅｎ，Ｈ．Ｐ．，Ｆｕｋｕｄａ－Ｋａｍｉｔａｎｉ，Ｔ．，ａｎｄ Ｙｅｈ，Ｅ．Ｔ．，１９９８．，Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｓｅｃｏｎｄ ｍｅｍｂｅｒ ｏｆ ｔｈｅ ｓｅｎｔｒｉｎ ｆａｍｉｌｙ ｏｆ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７３（１８）：１１３４９～５３

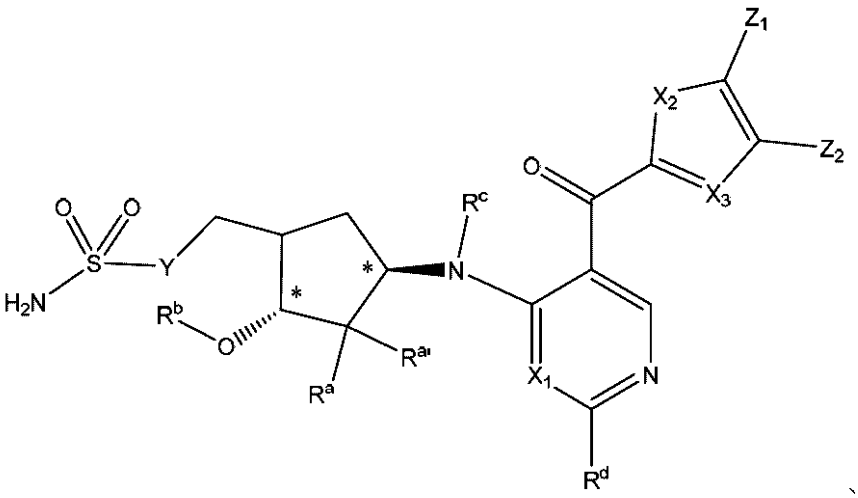
【非特許文献３】Ｔａｔｈａｍ，Ｍ．Ｈ．、Ｊａｆｆｒａｙ，Ｅ．，Ｖａｕｇｈａｎ，Ｏ．Ａ．，Ｄｅｓｔｅｒｒｏ，Ｊ．Ｍ．，Ｂｏｔｔｉｎｇ，Ｃ．Ｈ．、Ｎａｉｓｍｉｔｈ，Ｊ．Ｈ．、Ｈａｙ，Ｒ．Ｔ．，２００１．，Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ ｃｈａｉｎｓ ｏｆ ＳＵＭＯ－２ ａｎｄ ＳＵＭＯ－３ ａｒｅ ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ ｔｏ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｕｂｓｔｒａｔｅｓ ｂｙ ＳＡＥ１／ＳＡＥ２ ａｎｄ Ｕｂｃ９．，Ｊ

Biol Chem. 276(38):35368～74
【非特許文献4】Johnson, E. S. and Gupta, A. A., 2001., An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins., Cell. 106(6):735～44
【非特許文献5】Pichler, A., Gast, A., Seeler, J. S., Dejean, A.、Melchior, F. 2002., The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity., Cell. 108(1):109～20
【非特許文献6】Kagey, M. H.、Melhuish, T. A.、and Wotton, D., 2003., The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3., Cell. 113(1):127～37
【非特許文献7】Mueller, S., Hoege, C.、Pyrowolakis, G., and Jentsch, S., 2001., SUMO, ubiquitin's mysterious cousin., Nat Rev Mol Cell Biol. 2(3):202～10
【非特許文献8】Hay, R. T.,, 2005., SUMO: a history of modification., Mol Cell. 18(1):1～12
【非特許文献9】Gill, G., 2004., SUMO and ubiquitin in the nucleus:different functions, similar mechanisms?, Genes Dev. 18(17):2046～59
【非特許文献10】Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., and Melchior, F., 1997., A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2., Cell. 88(1):97～1070
【非特許文献11】Desterro, J. M., Rodriguez, M. S., Hay, R. T., 1998., SUMO-1 modification of IkappaBalpha inhibits NF-kappaB activation., Mol Cell. 2(2):233～9
【非特許文献12】Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., Lain, S., Midgley, C. A.、Lane, D. P., and Hay, R. T., 1999., SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53., EMBO J. 18(22):6455～61
【非特許文献13】Goodson, M. L., Hong, Y., Rogers, R., Matunis, M. J., Park-Sarge, O. K., Sarge, K. D., 2001., Sumo-1 modification regulates the DNA binding activity of heat shock transcription factor 2, a promyelocytic leukemia nuclear body associated transcription factor., J Biol Chem. 276(21):18513-8
【非特許文献14】Sachdev, S., Bruhn, L., Sieber, H., Pichler, A., Melchior, F., Grosschedl, R., 2001., PIASy, a nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies., Genes Dev. 15(23):3088～103
【非特許文献15】Bies, J., Markus, J., and Wolff, L., 2002., Covalent attachment of the SUMO-1

protein to the negative regulatory domain of the c-Myb transcription factor modifies its stability and transactivation capacity., J Biol Chem. 277(11):8999～9009
【非特許文献16】Driscoll, J. J., Pelluru, D., Lefkimmiatis, K., Fulciniti, M., Prabhala, R. H., Greipp, P. R., Barlogie, B., Tai, Y. T., Anderson, K. C., Shaughnessy, J. D. Jr., Annunziata, C. M., and Munshi, N. C., 2010., The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome., Blood. 115(14):2827～34
【非特許文献17】Chen, S. F., Gong, C., Luo, M., Yao, H. R., Zeng, Y. J., and Su, F. X., 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cancer. Chin J Cancer. 30(9):638～44
【非特許文献18】Moschos, S. J., Jukic, D. M.、Athanassiou, C., Bhargava, R.,. Dacic, S., Wang, X., Kuan, S. F., Fayewicz, S. L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R., and Becker, D., 2010., Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier(SUMO)E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues., Hum Pathol. 41(9):1286～980
【非特許文献19】Kessler, J. D., Kahle, K. T.、Sun, T., Meerbrey, K. L., Schlabach, M. R., Schmitt, E. M., Skinner, S. O., Xu, Q., Li, M. Z., Hartman, Z. C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A. C., Solimini, N. L.、Bernardi, R. J., Yu, B.、Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C. K., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Schiff, R., Shaw, C. A., Elledge, S. J., and Westbrook, T. F. 2012. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram is required for Myc-driven tumorigenesis., Science. 335(6066):348～53
【非特許文献20】Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F. X., Rudelius, M., Laitinen, I. Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J. A., Cleveland, J. L., and Keller, U.、2014. Myc-induced SUMOylation is a therapeutic vulnerability for B-cell lymphoma., Blood., 124(13):2081～90
【非特許文献21】Steffan, J. S., Agrawal, N., Pallos, J., Rockabrand, E., Trotman, L. C., Slepko, N., Illes, K., Lukacsovich, T., Zhu, Y. Z., Cattaneo, E., Pandolfi, P. P., Thompson, L. M., Marsh, J. L., 2004., SUMO modification of Huntingtin and Huntington's disease pathology., Science., 304(5667):100～4

【非特許文献２２】Ｄｏｒｖａｌ，Ｖ．ａｎｄ Ｆｒａｓｅｒ，Ｐ．Ｅ．，２００６．，Ｓｍａｌｌ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎ－ｌｉｋｅ ｍｏｄｉｆｉｅｒ （ＳＵＭＯ） ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｎａｔｉｖｅｌｙ ｕｎｆｏｌｄｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｔａｕ ａｎｄ ａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ．，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．，２８１（１５）：９９１９～２４
【非特許文献２３】Ｂａｌｌａｔｏｒｅ，Ｃ．，Ｌｅｅ，Ｖ．Ｍ．，ａｎｄ Ｔｒｏｊａｎｏｗｓｋｉ，Ｊ．Ｑ．，２００７．，Ｔａｕ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ ｒｅｌａｔｅｄ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，８（９）：６６３～７２
【非特許文献２４】Ｌｅｅ，Ｈ．Ｒ．，Ｋｉｍ，Ｄ．Ｊ．，Ｌｅｅ，Ｊ．Ｍ．，Ｃｈｏｉ，Ｃ．Ｙ．，Ａｈｎ，Ｂ．Ｙ．，Ｈａｙｗａｒｄ，Ｇ．Ｓ．，ａｎｄ Ａｈｎ，Ｊ．Ｈ．，２００４．，Ａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ ｈｕｍａｎ ｃｙｔｏｍｅｇａｌｏｖｉｒｕｓ ＩＥ１ ｐｒｏｔｅｉｎ ｔｏ ｍｏｄｕｌａｔｅ ｓｕｍｏｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ ＰＭＬ ｃｏｒｒｅｌａｔｅｓ ｗｉｔｈ ｉｔｓ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｉｎ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎａｌ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｎｆｅｃｔｉｖｉｔｙ ｉｎ ｃｕｌｔｕｒｅｄ ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｃｅｌｌｓ．，Ｊ Ｖｉｒｏｌ．７８（１２）：６５２７～４２
【非特許文献２５】Ｌｉｕ，Ｂ．ａｎｄ Ｓｈｕａｉ，Ｋ．，２００９．，Ｓｕｍｍｏｎ ＳＵＭＯ ｔｏ ｗｒｅｓｔｌｅ ｗｉｔｈ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ．，３５（６）：７３１～２，Ｗａｎｇ，Ｊ．，ａｎｄ Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｒ．Ｊ．，２０１０．Ｓｕｍｏｙｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｃａｒｄｉａｃ ｇｅｎｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ．Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ．１０７（１）：１９～２９

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本出願は、ＳＡＥの阻害薬であり、したがって、増殖性、炎症性、心臓血管、及び神経変性の障害を処置するために有用である化学成分を提供する。本開示の化学成分は、式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

によって表されるものであるか、またはその薬学的に許容される塩である（式中、
アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、
Ｙは、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、または－Ｎ（Ｈ）－であり、

R^aは、水素、フルオロ、－NH_2、またはヒドロキシルであり、
$R^{a'}$は、水素またはフルオロであるが、ただし、R^aが－NH_2またはヒドロキシルである場合、$R^{a'}$は水素であり、
R^bは、水素であるか、またはそれが結合している酸素と一緒に、プロドラッグを形成しており、
R^cは、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
R^dは、水素、ハロゲン、－CF_3、または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
X_1は、C（H）、C（F）、またはNであり、
X_2は、SまたはOであり、
X_3は、C（R^{x3}）またはNであり、
R^{x3}は、水素、メチル、またはハロゲンであり、
Z_1は、水素、ハロゲン、シアノ、R^{z3}、－S－R^{z3}、－S（O）－R^{z3}、または－S（O）$_2$－R^{z3}であり、
R^{z3}は、任意に置換されているフェニル、任意に置換されている５～７員脂環族、任意に置換されている５～７員ヘテロシクリル、または任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族であり、
Z_2が水素またはメチルでない場合、Z_1は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではなく、
（ａ）Z_2は、
（ｉ）任意に置換されている５員ヘテロアリール、または任意に置換されている６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または
（ｉｉ）任意に置換されている９員ヘテロアリール、または任意に置換されている１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する任意に置換されている５～７員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている５～７員脂環族を有する環系であるか、
または
（ｂ）Z_2は、L－R^eであり、Lは、－L_1－、－V_1－L_2－、または－L_1－V_1－L_2－であり、
L_1は、$C_{1\sim3}$アルキレン鎖であり、この場合、１または２個の飽和炭素原子は、（R^f）（$R^{f'}$）によって任意に置換されていてよく、任意選択により、１または２の不飽和度が存在し、
各R^fは独立して、水素、ヒドロキシル、－N（R^h）（$R^{h'}$）、ヒドロキシル、－OCH_3、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族、ヒドロキシル、－OCH_3、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている－O－$C_{1\sim4}$脂肪族であるか、または、$R^{f'}$及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、C＝CH_2、または３～６員炭素環、または４～６員複素環であって、N（プロトン化または$C_{1\sim4}$アルキル化されていてもよい）、O、もしくはSから選択される1個のヘテロ原子を含み、該ヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している、４～６員複素環を形成しており、
各$R^{f'}$は独立して、水素、ヒドロキシル、－OCH_3、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族、ヒドロキシル、－OCH_3、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている－O－$C_{1\sim4}$脂肪族であるか、または、R^f及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、C＝CH_2、または３～６員炭素環、または４～６員複素環であって、N（プロトン化または$C_{1\sim4}$アルキル化されていてもよい）、O、もしくはSから選択される1個のヘテロ原子を含み、該ヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している４～６員複素環を形成しており、R^fがヒドロキシルである場合、$R^{f'}$は、ヒドロキシル、－OCH_3、またはシクロプロピルで任意に置換されている－O－$C_{1\sim4}$脂肪族ではなく、
R^h及び$R^{h'}$はそれぞれ独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
V_1は、－S－、－O－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－C（O）－、または－N

（R^g）－であり、
L_2は、１個の飽和炭素原子が（R^f）（$R^{f'}$）によって任意に置換されている$C_{0\sim2}$アルキレン鎖であり、
R^gは、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
（ｉ）R^eは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_3、または任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族であるが、
ただし、R^f及び$R^{f'}$が存在して環を形成している場合、R^eは、水素ではないか、

または（ｉｉ）R^eは、第２の任意に置換されている６員アリール、任意に置換されている５～６員ヘテロアリール、任意に置換されている３～７員脂環族、または任意に置換されている４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している任意に置換されている６員アリール、任意に置換されている５～６員ヘテロアリール、任意に置換されている３～７員脂環族、または任意に置換されている４～７員ヘテロシクリルから選択される環であるか、
または
Z_2は、水素である）。

【図面の簡単な説明】

【０００９】
【図１】化合物Ｉ－２５７ｂ形態１のＸＲＰＤパターンである。
【図２】化合物Ｉ－２６３ａ形態１のＸＲＰＤパターンである。
【図３】化合物Ｉ－２５６ｂ形態１のＸＲＰＤパターンである。
【図４】Ｉ－２６３ａ形態１での示差走査熱分析（ＤＳＣ）サーモグラムである。
【図５】Ｉ－２６３ａ形態１での熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムである。
【図６】５００ｃｍ$^{-1}$～３０００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２６３ａ形態１でのラマンパターンである。
【図７】２００ｃｍ$^{-1}$～１６００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２６３ａ形態１でのラマンパターンである。
【図８】Ｉ－２５７ｂ形態１での示差走査熱分析（ＤＳＣ）サーモグラムである。
【図９】Ｉ－２５７ｂ形態１での熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムである。
【図１０】５００ｃｍ$^{-1}$～３０００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２５７ｂ形態１でのラマンパターンである。
【図１１】２００ｃｍ$^{-1}$～１６００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２５７ｂ形態１でのラマンパターンである。
【図１２】Ｉ－２５６ｂ形態１での示差走査熱分析（ＤＳＣ）サーモグラムである。
【図１３】Ｉ－２５６ｂ形態１での熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムである。
【図１４】化合物Ｉ－２６３ａ形態２のＸＲＰＤパターンである。
【図１５】化合物Ｉ－２６３ａ形態３のＸＲＰＤパターンである。
【図１６】Ｉ－２６３ａ形態３での熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムである。
【図１７】Ｉ－２６３ａ形態３での示差走査熱分析（ＤＳＣ）サーモグラムである。

【発明を実施するための形態】

【００１０】
本開示の化学成分は、上記式（Ｉ）で一般に記載されるものを含み、本明細書において開示するクラス、サブクラス、及び種によってさらに例示される。本明細書に記載の各可変要素について記載される好ましいサブセットは、構造サブセットのいずれについても使用され得ることを理解されたい。本明細書において使用する場合、別段に示さない限り、次の定義が適用されることとする。

【００１１】
本明細書に記載される本開示の化学成分は、上記で全体的に開示されるもの、または本明細書において開示する特定のクラス、サブクラス、及び種によって例示されるものなどの１個または複数個の置換基で任意に置換されていてよい。「任意に置換されている」と

いう語句は、「置換または非置換の」という語句と互換的に使用されることを理解されたい。一般に、「置換（置換されている）」という用語は、「任意に」という用語が先行してもしなくても、指定部分の水素ラジカルが規定の置換基のラジカルで置き換えられていることを意味するが、ただし、その置換は、安定しているか、または化学的に実現可能な化学成分をもたらすことを条件とする。「置換可能な」という用語は、指定の原子に関連して使用する場合、その原子に結合しているのが水素ラジカルであり、その水素原子を適切な置換基のラジカルで置き換えることができることを意味する。別段に示さない限り、「任意に置換されている」基は、その基の各置換可能な位置に置換基を有してよく、任意の所与の構造中で１個よりも多い位置が、規定の基から選択される１個よりも多い基で置換されていてもよい場合、置換基は、すべての位置で、同じでも異なってもよい。本開示によって構想される置換基の組合せは、例えば、安定しているか、または化学的に実現可能な化学成分の形成をもたらすものである。

【００１２】

安定な化学成分または化学的に実現可能な化学成分は、水分または他の化学的反応性条件の不在下で少なくとも１週間にわたって約－８０℃～約＋４０℃の温度で維持された場合でも化学構造が実質的に変化しないか、または患者への治療的もしくは予防的投与に有用であるために十分に長期にわたってその完全性を維持する化学成分である。

【００１３】

「１個または複数個の置換基」という語句は、本明細書において使用する場合、利用可能な結合部位の数に基づいて想定される置換基の１個～最大数に相当する数を指すが、ただし、安定性及び化学的実現可能性の上記の条件を満たすことを条件とする。

【００１４】

本明細書において使用する場合、「独立して選択される」という用語は、単一の化学成分における所与の可変要素の複数の事例について、同じまたは異なる値を選択してよいことを意味する。

【００１５】

本明細書において使用する場合、「窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３～７員飽和、部分不飽和、もしくは芳香族単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する８～１０員部分不飽和、もしくは芳香族二環式環系」には、脂環族、複素環式、アリール、及びヘテロアリール環が含まれる。

【００１６】

本明細書において使用する場合、「芳香族」という用語には、下記及び本明細書において全体的に記載されるアリール及びヘテロアリール基が含まれる。

【００１７】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書において使用する場合、完全に飽和しているか、または１つまたは複数の不飽和ユニットを含有するが、芳香族ではない、任意に置換されている直鎖もしくは分枝$C_{1\sim12}$炭化水素、または環式$C_{1\sim12}$炭化水素を意味する（本明細書では、「炭素環」、「脂環族」、「シクロアルキル」、または「シクロアルケニル」とも称される）。例えば、適切な脂肪族基には、任意に置換されている直鎖、分枝、または環式アルキル、アルケニル、アルキニル基、及びそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルが含まれる。別段の指定がない限り、様々な実施形態において、脂肪族基は、１～１２、１～１０、１～８、１～６、１～５、１～４、１～３、または１～２の炭素原子を有する。

【００１８】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルキル」という用語は、１～１２、１～１０、１～８、１～６、１～５、１～４、１～３、または１～２の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を指す。

【００１９】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１個の二重結合を有し、かつ２～１２、２～１０、２～８、２～６、２～５、２～４、または２～３の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【００２０】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも１個の三重結合を有し、かつ２～１２、２～１０、２～８、２～６、２～５、２～４、または２～３の炭素原子を有する任意に置換されている直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【００２１】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「脂環族」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語は、３～約１４個の環炭素原子を有する任意に置換されている飽和または部分不飽和環式脂肪族環系を指す。一部の実施形態では、脂環族基は、３～８または３～６の環炭素原子を有する任意に置換されている単環式炭化水素である。脂環族基には、任意に置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルが含まれるが、これらに限定されない。「脂環族」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語には、６～１２、６～１０、または６～８の環炭素原子を有し、二環式系中の任意の個々の環が３～８の環炭素原子を有する任意に置換されている架橋または縮合二環式環も含まれる。

【００２２】

「シクロアルキル」という用語は、約３～約１０個の環炭素原子の任意に置換されている飽和環系を指す。例示的な単環式シクロアルキル環には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが含まれる。

【００２３】

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含有し、かつ約３～約１０個の炭素原子を有する任意に置換されている非芳香族単環式または多環式環系を指す。例示的な単環式シクロアルケニル環には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルが含まれる。

【００２４】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルコキシ」という用語は、場合によって１個または複数個のハロゲン原子で置換されている脂肪族、アルキル、アルケニル、またはアルコキシ基を指す。本明細書において使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、全フッ素置換脂肪族基を含む、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族を指す。フルオロ脂肪族基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，１，２－トリフルオロエチル、１，２，２－トリフルオロエチル、及びペンタフルオロエチルが含まれるが、これらに限定されない。

【００２５】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の１つまたは複数を指す（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態の、任意の塩基性窒素の第四級化形態または、複素環式環の置換可能な窒素、例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中においてなど）、ＮＨ（ピロリジニル中においてなど）、もしくはNR^+（Ｎ－置換ピロリジニルにおいてなど）を含む）。

【００２６】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「アリール」及び「アル（ａｒ）－」という用語、例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」は、１～３個の芳香環を含む任意に置換されている$C_{6\sim14}$芳香族炭化水

素部分を指す。少なくとも１つの実施形態では、アリール基は、$C_{6\sim10}$アリール基である。アリール基には、任意に置換されているフェニル、ナフチル、またはアントラセニルが含まれるが、これらに限定されない。「アリール」及び「アル（ａｒ）－」という用語には、本明細書において使用する場合、アリール環が１個または複数個の脂環族環に縮合して、任意に置換されている環式構造、例えば、テトラヒドロナフチル、インデニル、またはインダニル環を形成している基も含まれる。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール環」、及び「芳香環」という用語と互換的に使用され得る。

【００２７】

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、そのいずれかが独立して任意に置換されている、アルキル基に共有結合により結合したアリール基を含む。少なくとも１つの実施形態では、アラルキル基は、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含むがそれらに限定されない$C_{6\sim10}$アリール$C_{1\sim6}$アルキルである。

【００２８】

単独で、またはより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル（ｈｅｔｅｒｏａｒ）－」という用語、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」は、５～１４の環原子、例えば、５、６、９、または１０の環原子を有し、環式アレイにおいて共有される６、１０、または１４のパイ電子を有し、かつ炭素原子に加えて、１～５個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、例えば単環式、二環式、または三環式、例えば、単環式または二環式であってよい。「ヘテロアル」成分に関連して、「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態、及び塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。例えば、ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であってよく、対応するＮ－オキシドに任意で酸化されていてもよい。ヘテロアリールが、ヒドロキシ基によって置換されている場合、これは、その対応する互変異性体も含む。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」という用語には、本明細書において使用する場合、ヘテロ芳香環が１個または複数個のアリール、脂環族、またはヘテロ脂環族環に縮合している基も含まれる。ヘテロアリール基の非限定的例には、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが含まれる。「ヘテロアリール」という用語は、いずれの用語は、任意に置換されている環を含む「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用されてよい。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基を指し、この場合、アルキル及びヘテロアリール部分は独立して、任意に置換されている。

【００２９】

本明細書において使用する場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、及び「複素環式環」という用語は、互換的に使用され、飽和または部分不飽和であり、炭素原子に加えて、上記で定義したとおりの１個または複数個、例えば１～４個のヘテロ原子を有する安定な３～８員単環式または７～１０員二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関連して使用する場合、「窒素」という用語は、置換窒素を含む。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される０～３のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和環では、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおいてのとおり）、ＮＨ（ピロリジニルにおいてのとおり）、またはNR^+（Ｎ－置換ピロリジニルにおいてのとおり）であってよい。

【００３０】
複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基に結合していてよく、環原子のいずれも、任意に置換されていてよい。そのような飽和または部分不飽和複素環式ラジカルの例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキソアゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びチアモルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、例えば、単環式、二環式、または三環式、例えば、単環式または二環式であってよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指し、この場合、アルキル及びヘテロシクリル部分は独立して、任意に置換されている。加えて、複素環式環には、複素環式環が１個または複数個のアリール環に縮合されている基も含まれる。
【００３１】
本明細書において使用する場合、「部分不飽和」という用語は、環原子間に少なくとも１個の二重または三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、不飽和の多数の部位を有する環を包含することが意図するが、本明細書において定義しているとおり、芳香族（例えば、アリールまたはヘテロアリール）部分を含むことは意図しない。
【００３２】
「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、－（ＣＨ$_2$）$_n$－である（式中、ｎは、正の整数、例えば、１～６、１～５、１～４、１～３、１～２、または２～３である）。任意に置換されているアルキレン鎖は、１個または複数個のメチレン水素原子が置換基で任意に置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について下記で記載するものが含まれ、本明細書において記載するものも含まれる。アルキレン基の２個の置換基が一緒になって、環系を形成してもよいことを理解されたい。ある特定の実施形態では、２個の置換基は一緒になって、３～７員環を形成し得る。置換基は、同じまたは異なる原子上に存在し得る。
【００３３】
アルキレン鎖は、官能基によって任意に中断されていてもよい。、内部メチレンユニットが官能基によって中断されている場合に、アルキレン鎖は官能基によって「中断」されている。適切な「中断官能基」の例は、本明細書及び特許請求の範囲に記載されており、それには、アルキレン鎖中の炭素間の二重及び／または三重結合が含まれる。
【００３４】
明瞭化を目的として、例えば、上記のアルキレン鎖リンカーを含む本明細書に記載の二価基はすべて左から右へと読み取り、それに対応して、可変要素が出現する式または構造は左から右へ読み取ることを意図している。
【００３５】
アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキル及びヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、１個または複数個の置換基を含有してよく、したがって、「任意に置換されて」よい。上記及び本明細書において定義される置換基に加えて、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、一般に、－ハロ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－Ｒ$^+$、－Ｃ（Ｒ$^+$）＝Ｃ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｃ°Ｃ－Ｒ$^+$、－ＯＲ$^+$、－ＳＲ°、－Ｓ（Ｏ）Ｒ°、－ＳＯ$_2$Ｒ°、－ＳＯ$_3$Ｒ$^+$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－ＮＲ$^+$Ｃ（Ｏ）Ｒ$^+$、－ＮＲ$^+$Ｃ（Ｓ）Ｒ$^+$、－ＮＲ$^+$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－ＮＲ$^+$Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^+$）Ｃ（＝ＮＲ$^+$）－Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｎ（Ｒ$^+$）Ｃ（＝ＮＲ$^+$）－Ｒ°、－ＮＲ$^+$ＣＯ$_2$Ｒ$^+$、－ＮＲ$^+$ＳＯ$_2$Ｒ°、－ＮＲ$^+$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^+$、－Ｏ－ＣＯ$_2$Ｒ$^+$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^+$、－Ｃ（Ｓ）Ｒ°、－ＣＯ$_2$Ｒ$^+$、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^+$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^+$）－ＯＲ$^+$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^+$）Ｃ（＝ＮＲ$^+$）－Ｎ（

$R^{+})_2$、－Ｎ（R^{+}）Ｃ（＝ＮR^{+}）－Ｎ（R^{+}）－Ｃ（Ｏ）R^{+}、－Ｃ（＝ＮR^{+}）－Ｎ（$R^{+})_2$、－Ｃ（＝ＮR^{+}）－ＯR^{+}、－Ｎ（R^{+}）－Ｎ（$R^{+})_2$、－Ｃ（＝ＮR^{+}）－Ｎ（R^{+}）－ＯR^{+}、－Ｃ（Ｒ°）＝Ｎ－ＯR^{+}、－Ｐ（Ｏ）（$R^{+})_2$、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$R^{+})_2$、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）－ＯR^{+}、及び－Ｐ（Ｏ）（ＮR^{+}）－Ｎ（$R^{+})_2$も包含し、かつ一般にそれらから選択され、式中、R^{+}は独立して、水素、または任意に置換されている脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環族、もしくはヘテロシクリル基であるか、または独立して存在する２つのR^{+}は、それらの介在原子（複数可）と一緒になって、任意に置換されている５～７員アリール、ヘテロアリール、脂環族、またはヘテロシクリルを形成している。各Ｒ°は独立して、任意に置換されている脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環族、またはヘテロシクリル基である。

【００３６】

脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環式もしくは複素環式環は、１個または複数個の置換基を含有してよく、したがって、「任意に置換されて」よい。上記及び本明細書において別段に定義されていない限り、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族炭素環式もしくは複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記で列挙したものから選択され、加えて、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｃ（Ｒ＊）$_2$、＝Ｎ－Ｎ（Ｒ＊）$_2$、＝Ｎ－ＯＲ＊、＝Ｎ－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝Ｎ－ＮＨＣＯ$_2$Ｒ°＝Ｎ－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ°、または＝Ｎ－Ｒ＊を包含し、式中、Ｒ°は、上記で定義されており、各Ｒ＊は、水素または任意に置換されているＣ$_{1～6}$脂肪族基から独立して選択される。

【００３７】

上記及び本明細書において定義した置換基に加えて、非芳香族複素環式環の窒素上の任意の置換基は、－R^{+}、－Ｎ（R^{+}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{+}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$^{+}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^{+}、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）R^{+}、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{+}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{+}$）$_2$、－Ｃ（Ｓ）Ｎ（$R^{+}$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）－Ｎ（$R^{+}$）$_2$、または－Ｎ（$R^{+}$）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{+}$も包含し、かつそれらから一般に選択され、式中、各$R^{+}$は、上記で定義したものとなる。ヘテロアリールまたは非芳香族複素環式環の環窒素原子はまた、酸化されて、対応するＮ－ヒドロキシまたはＮ－オキシド化学成分を形成していてもよい。酸化環窒素原子を有するそのようなヘテロアリールの非限定的な例は、Ｎ－オキシドピリジルである。

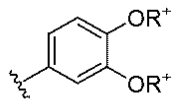
【００３８】

上記で詳述したとおり、一部の実施形態では、独立して存在する２つのR^{+}（または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義される任意の他の可変要素）は、それらの介在原子（複数可）と一緒になって、３～１３員脂環族、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する３～１２員ヘテロシクリル、６～１０員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される１～５のヘテロ原子を有する５～１０員ヘテロアリールから選択される単環式または二環式環を形成している。

【００３９】

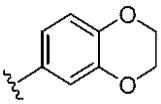
独立して存在する２つのR^{+}（または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）が、それらの介在原子（複数可）と一緒になった場合に形成される例示的な環には、ａ）同じ原子に結合し、その原子と一緒になって環を形成している、独立して存在する２つのR^{+}（または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）、例えば、Ｎ（R^{+}）$_2$（この場合、存在するR^{+}の両方が、窒素原子と一緒になって、ピペリジン－１－イル、ピペラジン－１－イル、またはモルホリン－４－イル基を形成している）、及びｂ）異なる原子に結合し、それらの原子の両方と一緒になって環を形成している、独立して存在する２つのR^{+}（または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）、例えば、フェニル基が、存在する２つのＯR^{+}

【化２】



で置換されていて、独立して存在するこれら２つのＲ＋が、それらが結合している酸素原子と一緒になって、酸素含有縮合６員環：

【化３】



を形成しているものが含まれるが、これらに限定されない。独立して存在する２つのＲ＋（または本明細書及び特許請求の範囲において同様に定義された任意の他の可変要素）が、それらの介在原子（複数可）と一緒になった場合に、様々な他の環（例えば、スピロ及び架橋環）が形成され得ること、及び上記で詳述した例が、限定を意図したものではないことを理解されたい。

【００４０】

別段に示されない限り、本明細書において示す構造は、構造のすべての異性（例えば、鏡像異性、ジアステレオ、及び幾何（または配座異性））形態、例えば、各不斉中心でのＲ及びＳ配置、（Ｚ）及び（Ｅ）二重結合異性体、ならびに（Ｚ）及び（Ｅ）配座異性体も包含することが意図されている。したがって、単一の立体化学異性体、さらには、本化学成分の鏡像異性、ジアステレオ、及び幾何（または配座異性）混合物も、本開示の範囲内のものである。別段に述べない限り、本明細書において開示する化学成分のすべての互変異性型は、本開示の範囲内でのものある。加えて、別段に述べない限り、本明細書において示す構造は、１個または複数個の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化学成分も含むことが意図されている。例えば、水素がジュウテリウムまたはトリチウムに置き換えられているか、または炭素が^{13}Ｃ－または^{14}Ｃ－濃縮炭素によって置き換えられている本構造を有する化学成分は、本開示の範囲内でのものある。そのような化学成分は、非限定的例として、バイオアッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【００４１】

開示する化学成分が少なくとも１個のキラル中心を有する場合、本開示は、対応する光学異性体を含まない阻害薬の１つの鏡像異性体、阻害薬のラセミ混合物、及びその対応する光学異性体に対して１つの鏡像異性体で濃縮されている混合物を包含することを理解されたい。混合物が、その光学異性体に対して１つの鏡像異性体で濃縮されている場合、混合物は、例えば、少なくとも５０％、７５％、９０％、９５％、９９％、または９９．５％の鏡像異性体過剰率を含む。

【００４２】

本開示の鏡像異性体は、当業者に公知の方法によって、例えば、例えば結晶化によって分離することができるジアステレオ異性体塩の形成、例えば結晶化、気液、もしくは液体クロマトグラフィーによって分離することができるジアステレオ異性誘導体もしくは複合体の形成、鏡像異性体特異的試薬との１つの鏡像異性体の選択的反応、例えば、酵素的エステル化、またはキラル環境下での、例えばキラル支持体、例えば、結合キラルリガンドを含むシリカ上で、もしくはキラル溶媒の存在下の気液もしくは液体クロマトグラフィーによって分割することができる。所望の鏡像異性体を、上記の分離手順の１つによって別の化学成分に変換する場合、所望の鏡像異性形態を遊離するために、さらなるステップが必要である。別法では、特定の鏡像異性体を、光学的に活性な試薬、基質、触媒、もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または不斉変換により１つの鏡像異性体を他のものに変換することによって合成することができる。

【００４３】

開示する化学成分が少なくとも２個のキラル中心を有する場合、本開示は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマー対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、１つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）に対して濃縮されているジアステレオマーの混合物、ならびに１つのジアステレオマー対が他のジアステレオマー対（複数可）に対して濃縮されているジアステレオマー対の混合物を包含する。混合物が、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）に対して１つのジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）で濃縮されている場合、その混合物は、例えば、化学成分に対して、少なくとも５０％、７５％、９０％、９５％、９９％または９９．５％のモル過剰で、他のジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）に対して、図示または言及されているジアステレオマーまたはジアステレオマー対（複数可）で濃縮されている。

【００４４】

ジアステレオ異性体対を、当業者に公知の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離してよく、各対内の個々の鏡像異性体を、上記のとおりに分離してよい。本明細書において開示する化学成分の調製において使用される前駆体のジアステレオマー対をクロマトグラフィーによって分離するための具体的な手順は、本明細書において実施例で提示する。

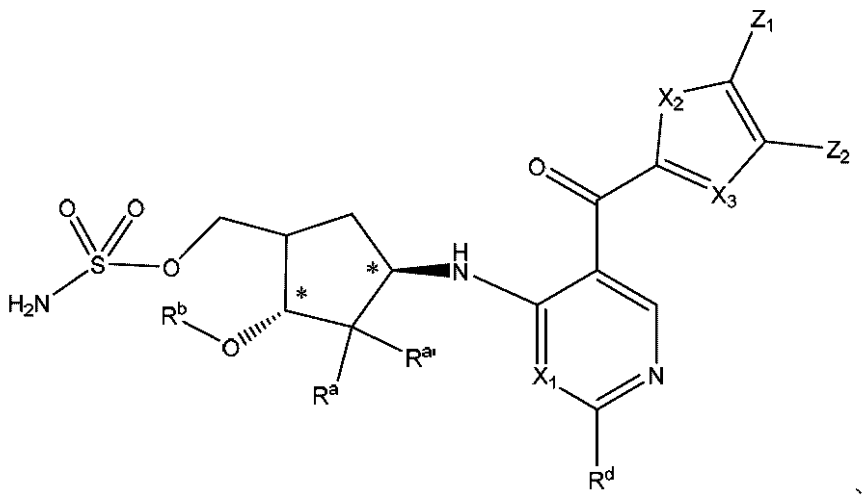
【００４５】

疑義を回避するために、本明細書に記載の化学成分について、化学成分が単一のジアステレオマーであり、かつそのキラル中心の絶対配置が既知である場合には、化学成分の名称は、各立体化学中心で帰属する配置を反映する（例えば、化学成分Ｉ－４３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート）。化学成分が単一のジアステレオマーであり、かつ絶対配置が一部のキラル中心では既知であるが１つのキラル中心では未知である場合、名称は２つの可能性を反映し、「または」によって分離される（例えば、化学成分Ｉ－１ａ：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート）。化学成分が２種以上のジアステレオマーの混合物である場合、その名称は、混合物を構成している個々のジアステレオマーの名称間に「及び」を使用することによって、２つ以上の可能性を反映する（例えば、化学成分Ｉ－１：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート）。

【００４６】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（Ｉ－ａ）：

【化４】



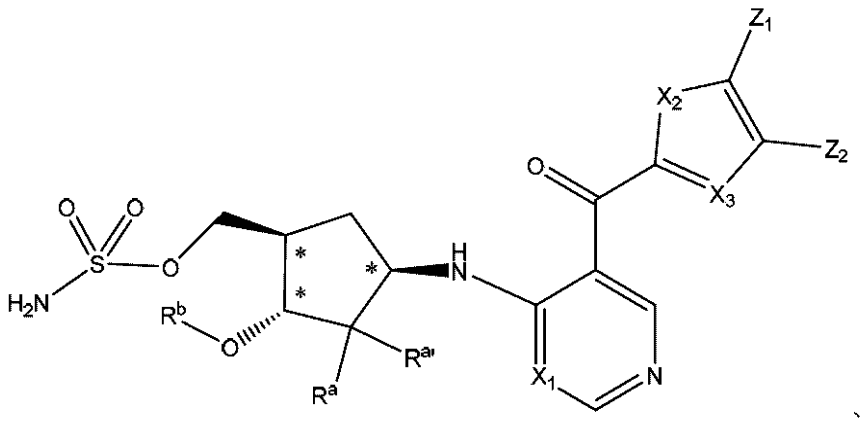
（Ｉ－ａ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、及びＺ$_{2}$は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【００４７】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＩ）：

【化５】



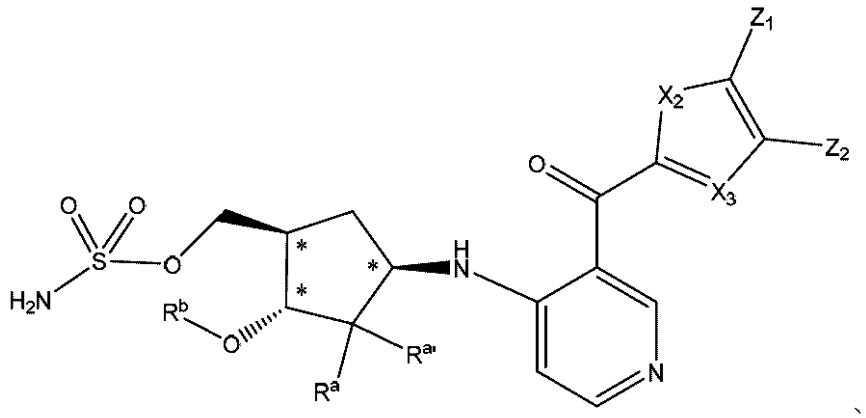
（ＩＩ）

によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$、Ｚ$_{1}$、及びＺ$_{2}$は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

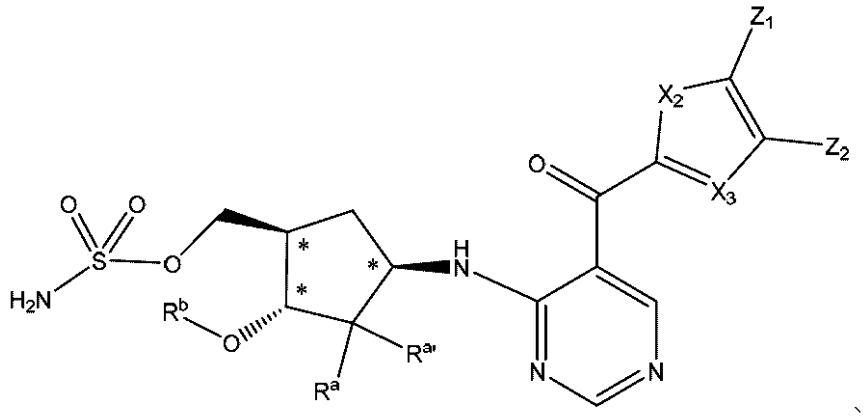
【００４８】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＩ－ａ）もしくは（ＩＩ－ｂ）：

【化６】



（ＩＩ－ａ）、



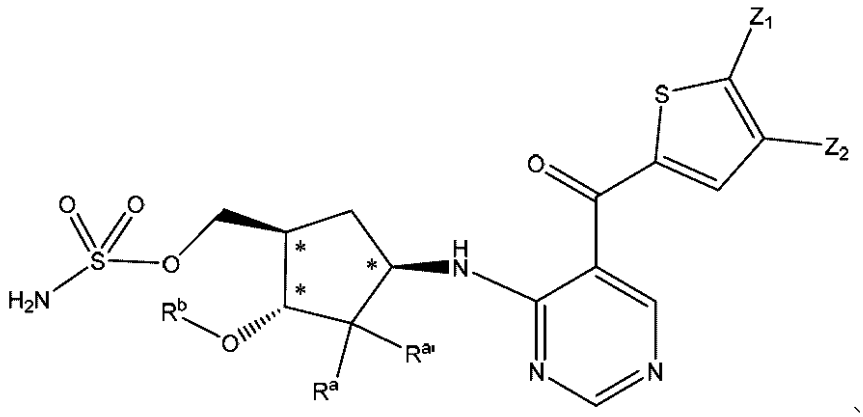
（ＩＩ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、R^a、$R^{a'}$、R^b、X_2、X_3、Z_1、及びZ_2は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＩ－ａ）によって表される（式中、R^a、$R^{a'}$、R^b、X_2、X_3、Z_1、及びZ_2が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＩ－ｂ）によって表される（式中、R^a、$R^{a'}$、R^b、X_2、X_3、Z_1、及びZ_2が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

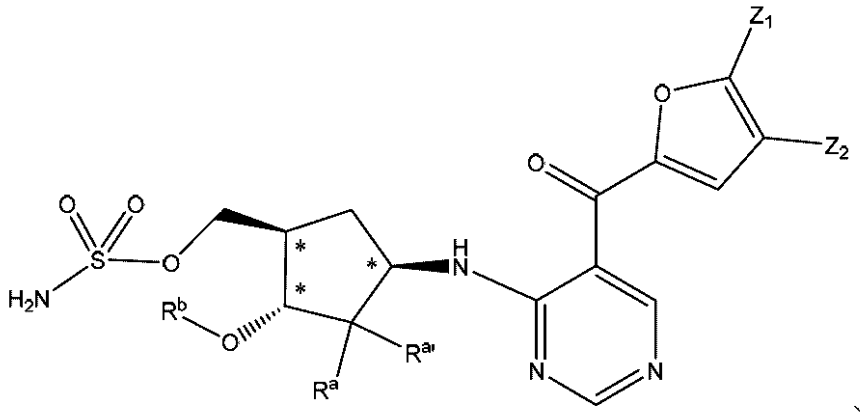
【００４９】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＩＩ－ａ）もしくは（ＩＩＩ－ｂ）：

【化７】



（ＩＩＩ－ａ）



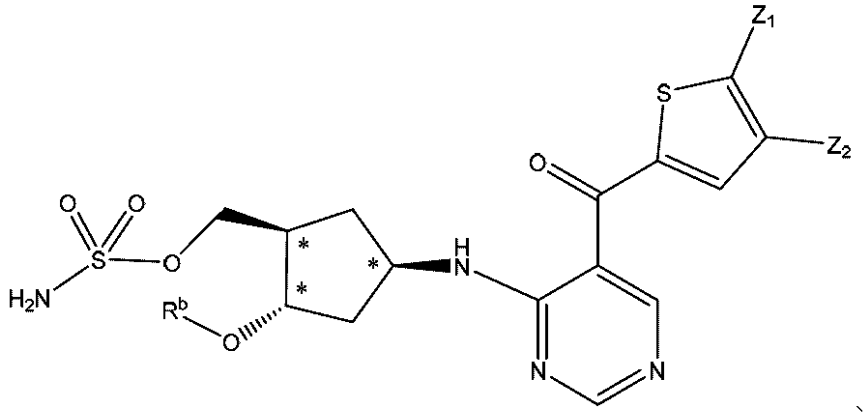
（ＩＩＩ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、及びＺ$_{2}$は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＩＩ－ａ）によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、及びＺ$_{2}$が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＩＩ－ｂ）によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、及びＺ$_{2}$が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

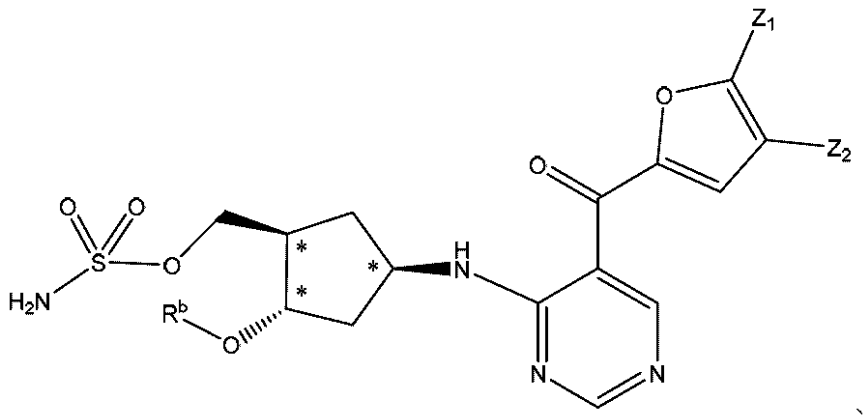
【００５０】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＶ－ａ）もしくは（ＩＶ－ｂ）：

【化８】



（ＩＶ－ａ）



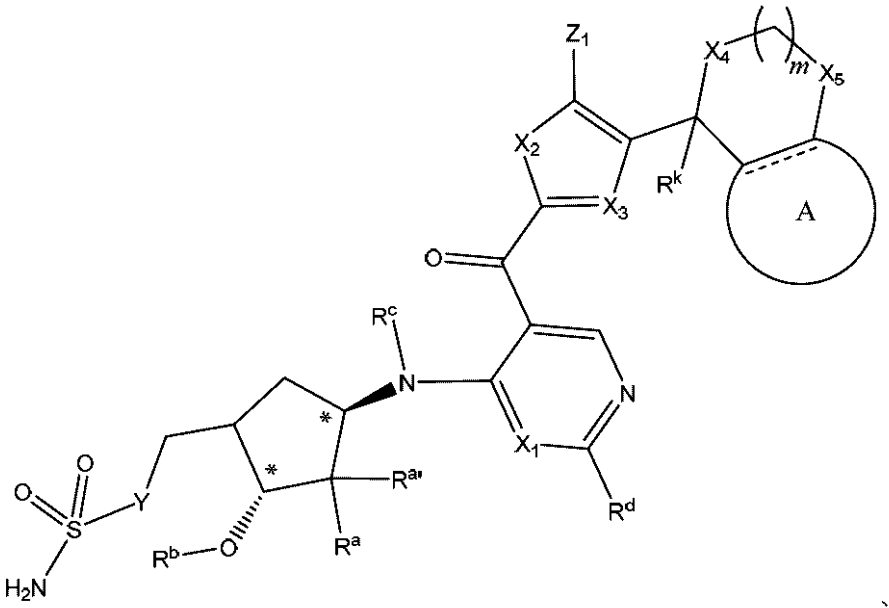
（ＩＶ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、R^b、Z_1、及びZ_2は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＶ－ａ）によって表される（式中、R^b、Z_1、及びZ_2が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＶ－ｂ）によって表される（式中、R^b、Z_1、及びZ_2が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【００５１】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（Ｖ）：

【化９】



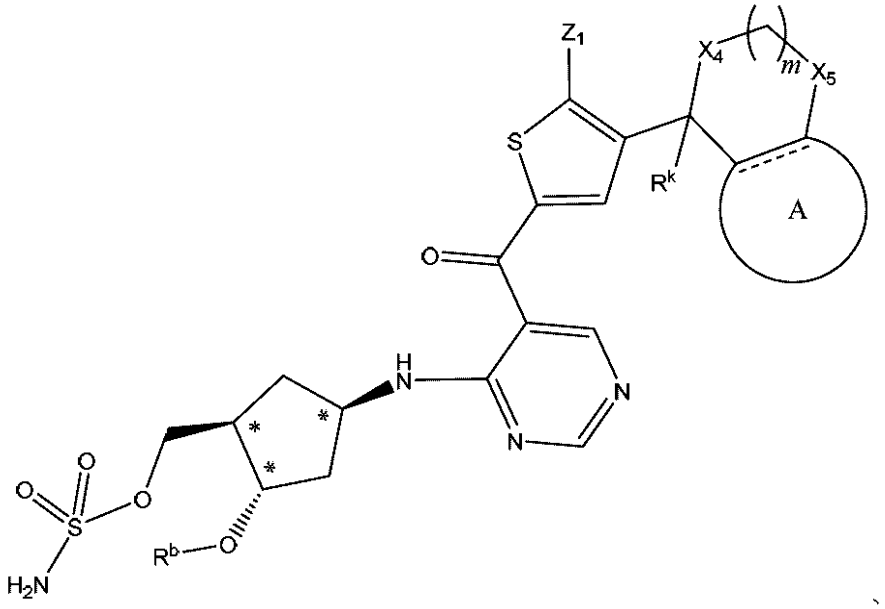
（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、破線は、単結合または二重結合を示し、Ｙ、Ｒ^{a}、Ｒ$^{a'}$、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、及び環Ａは、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

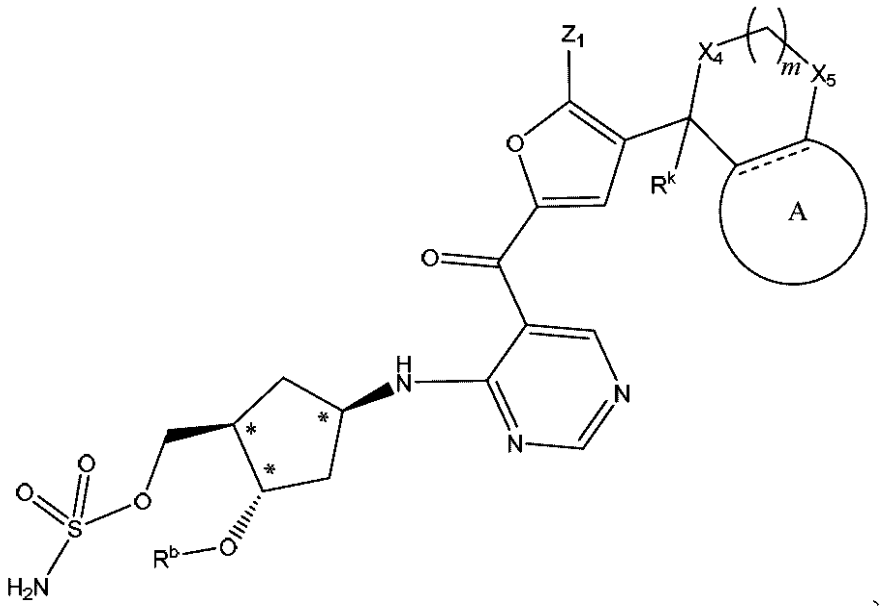
【００５２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（Ｖ－ａ）もしくは（Ｖ－ｂ）：

【化１０】



（Ｖ－ａ）



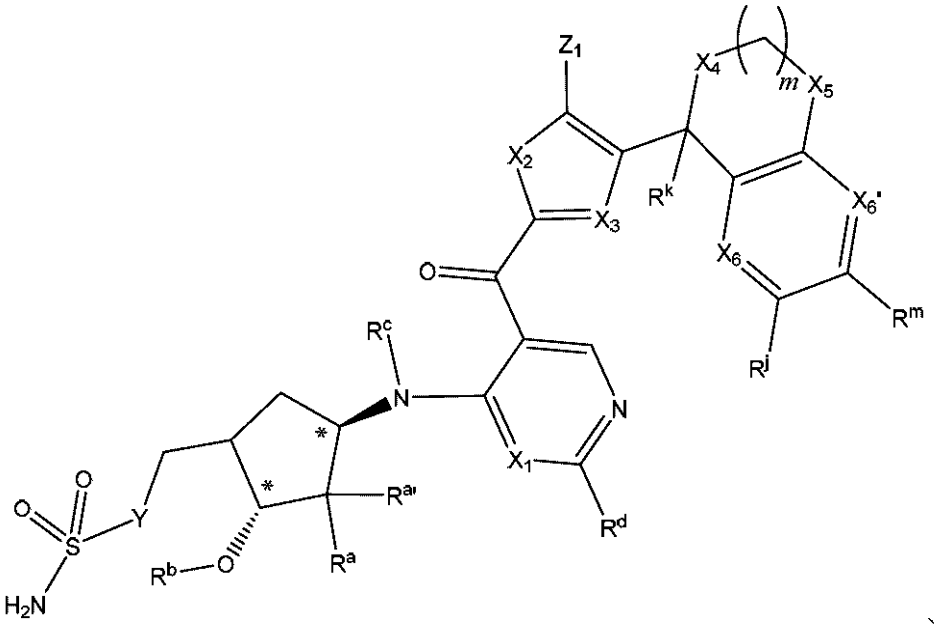
（Ｖ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、破線は、単結合または二重結合を示し、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、及び環Ａは、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（Ｖ－ａ）によって表される（式中、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、及び環Ａが本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（Ｖ－ｂ）によって表される（式中、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、及び環Ａが本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【００５３】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＶＩ）：

【化１１】



、

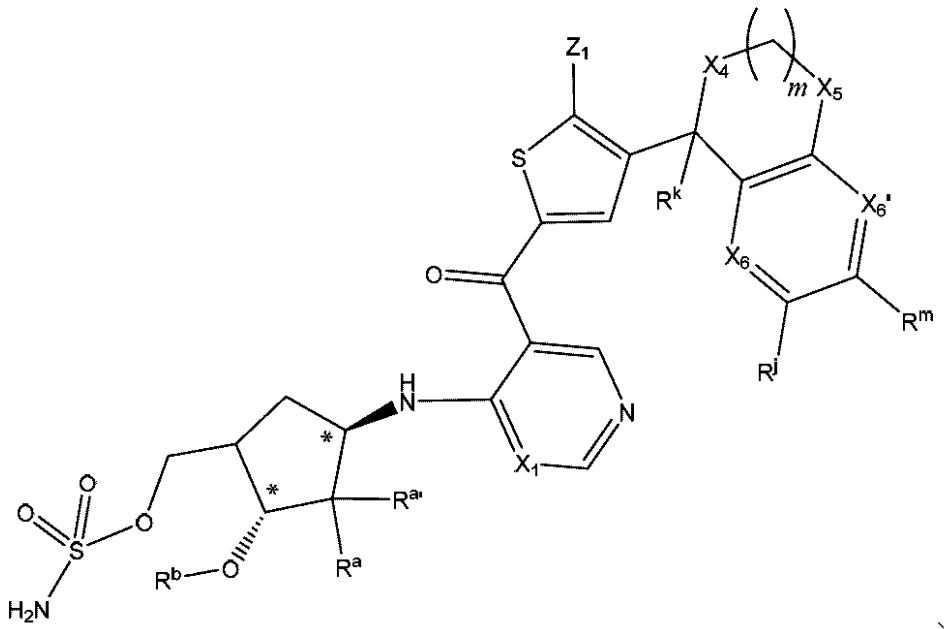
（ＶＩ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Ｙ、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、Ｘ$_{6}$、Ｘ$_{6}$’、Ｒ^{j}、及びＲ^{m}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【００５４】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＶＩ－ａ）もしくは（ＶＩ－ｂ）：

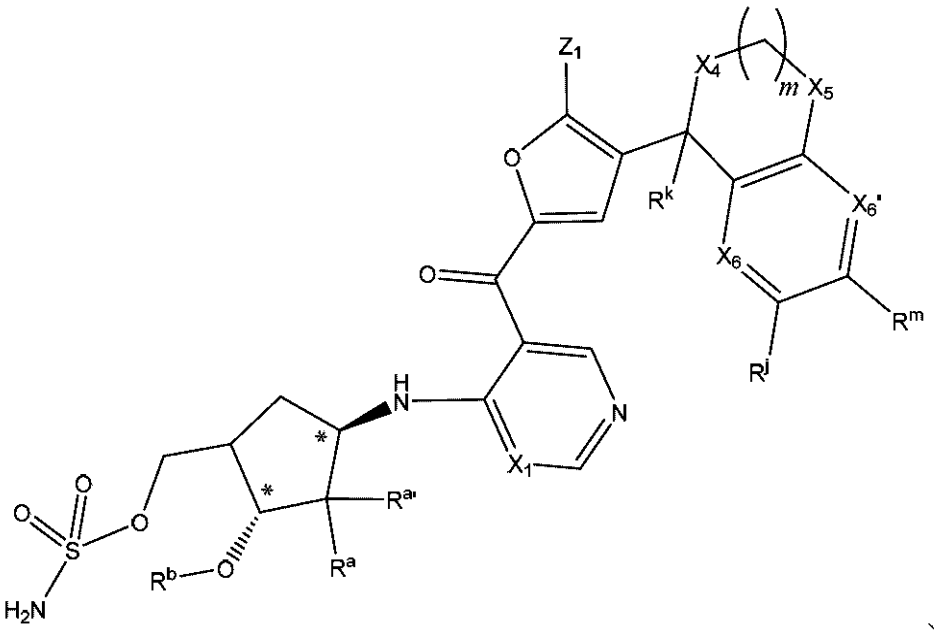
【化１２】



、

（ＶＩ－ａ）

【化１３】



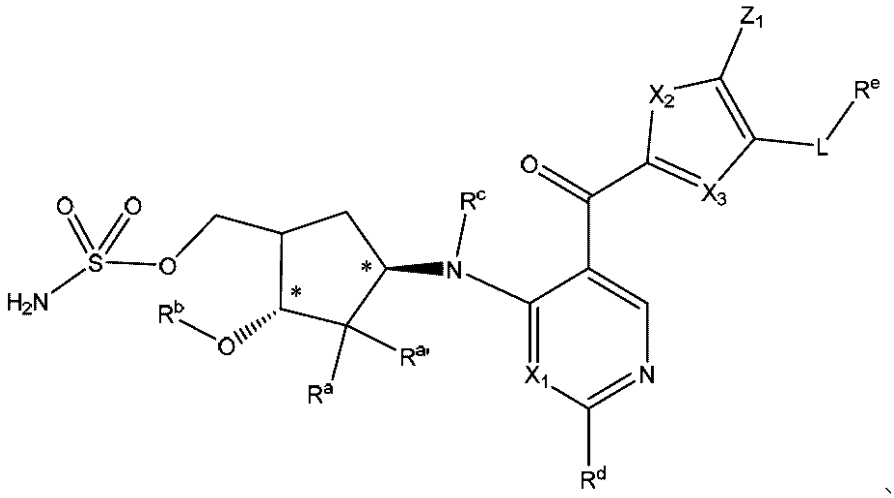
（ＶＩ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、Ｘ$_{6}$、Ｘ$_{6}$’、Ｒ^{j}、及びＲ^{m}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＶＩ－ａ）によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、Ｘ$_{6}$、Ｘ$_{6}$’、Ｒ^{j}、及びＲ^{m}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＶＩ－ｂ）によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{k}、Ｘ$_{4}$、Ｘ$_{5}$、ｍ、Ｘ$_{6}$、Ｘ$_{6}$’、Ｒ^{j}、及びＲ^{m}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【００５５】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＶＩＩ）：

【化１４】



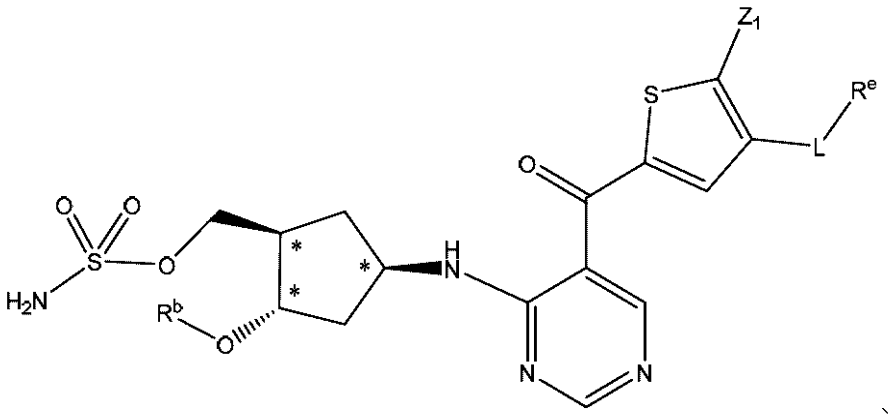
（ＶＩＩ）

によって表される
（式中、R^a、$R^{a'}$、R^b、R^c、X_1、R^d、Z_1、X_2、X_3、L、及びR^eは、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【００５６】

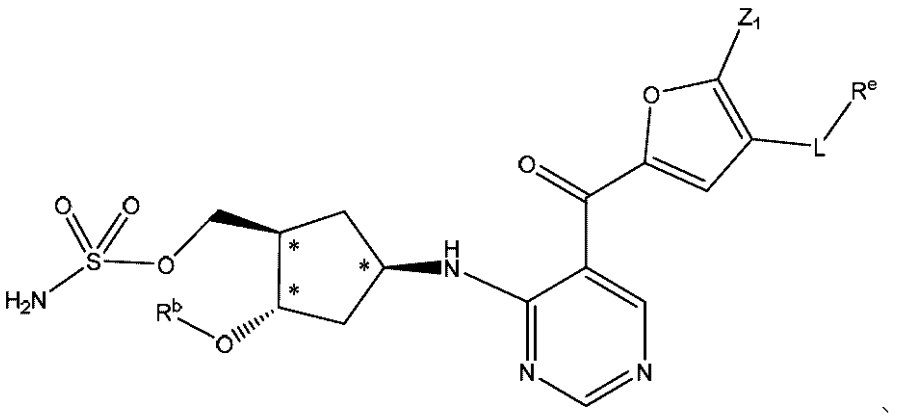
一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＶＩＩ－ａ）もしくは（ＶＩＩ－ｂ）：

【化１５】



（ＶＩＩ－ａ）

【化１６】



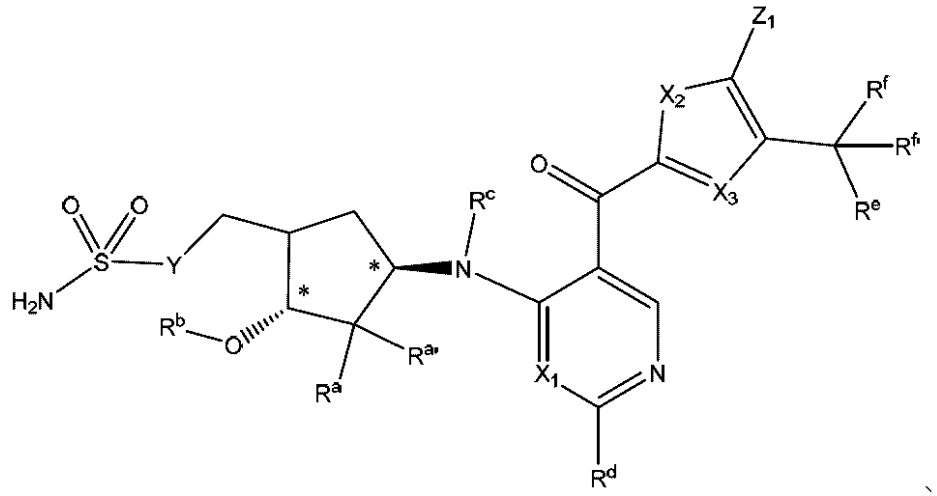
（ＶＩＩ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、R^b、Z_1、L、及びR^eは、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＶＩＩ－ａ）によって表される（式中、R^b、Z_1、L、及びR^eが本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＶＩＩ－ｂ）によって表される（式中、R^b、Z_1、L、及びR^eが本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【００５７】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＶＩＩＩ）：

【化１７】



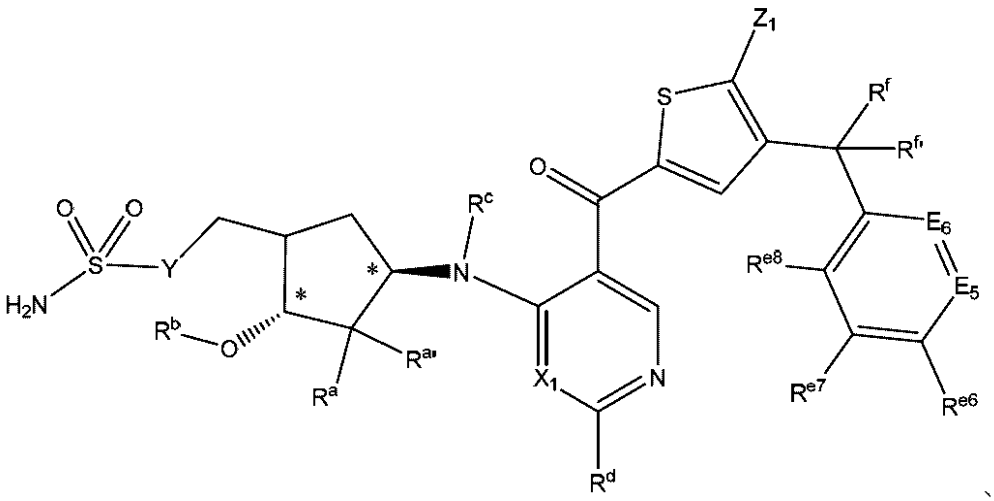
（ＶＩＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Ｙ、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｘ$_{1}$、Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、及びＲ^{e}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。

【００５８】

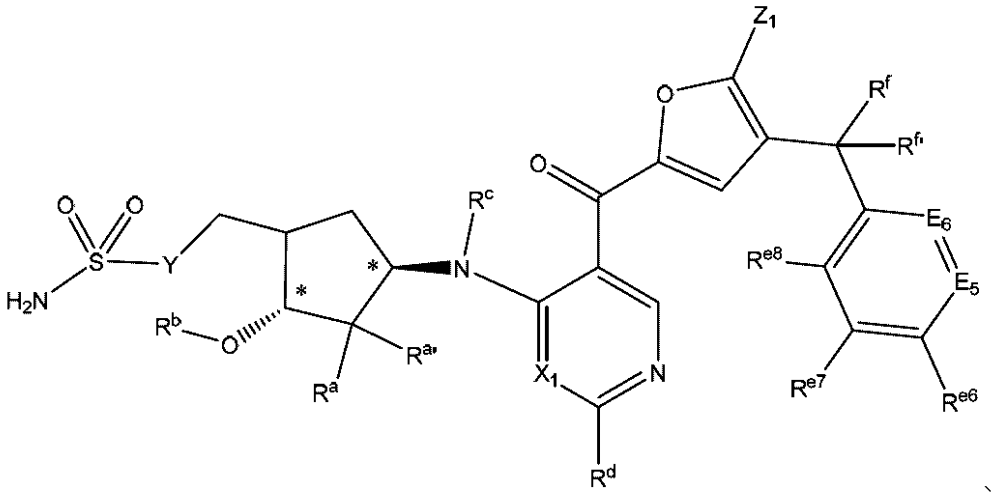
一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＶＩＩＩ－ａ）もしくは（ＶＩＩＩ－ｂ）：

【化１８】



（ＶＩＩＩ－ａ）

【化１９】



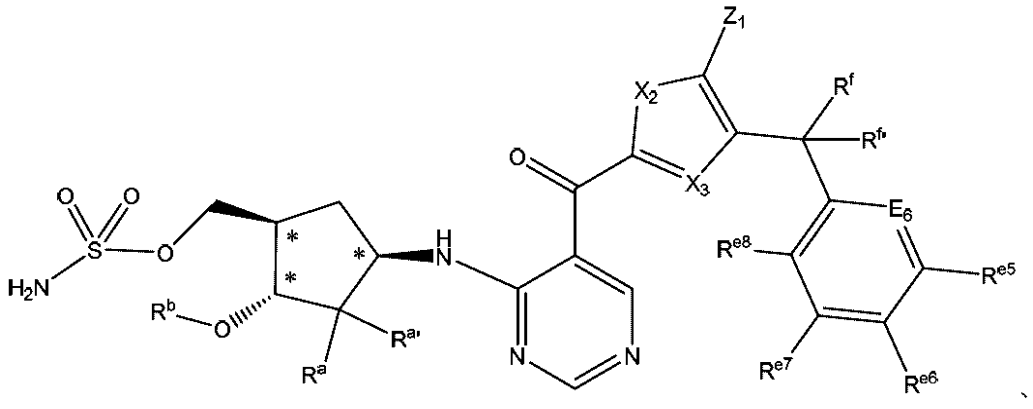
（ＶＩＩＩ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Ｙ、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、Ｅ$_{5}$、Ｅ$_{6}$、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＶＩＩＩ－ａ）によって表される（式中、Ｙ、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、Ｅ$_{5}$、Ｅ$_{6}$、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＶＩＩＩ－ｂ）によって表される（式中、Ｙ、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{1}$、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、Ｅ$_{5}$、Ｅ$_{6}$、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【００５９】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＸ）：

【化２０】



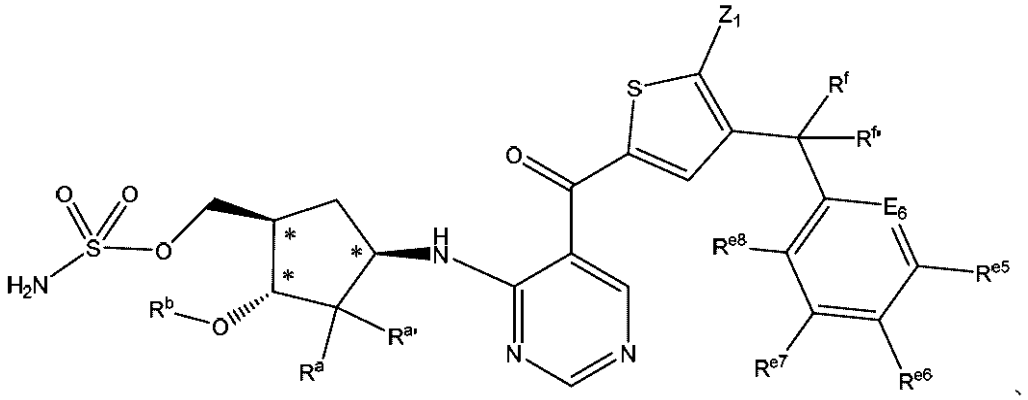
（ＩＸ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される(式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｘ$_{2}$、Ｘ$_{3}$、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、Ｒ^{e5}、Ｅ$_{6}$、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す)。

【００６０】

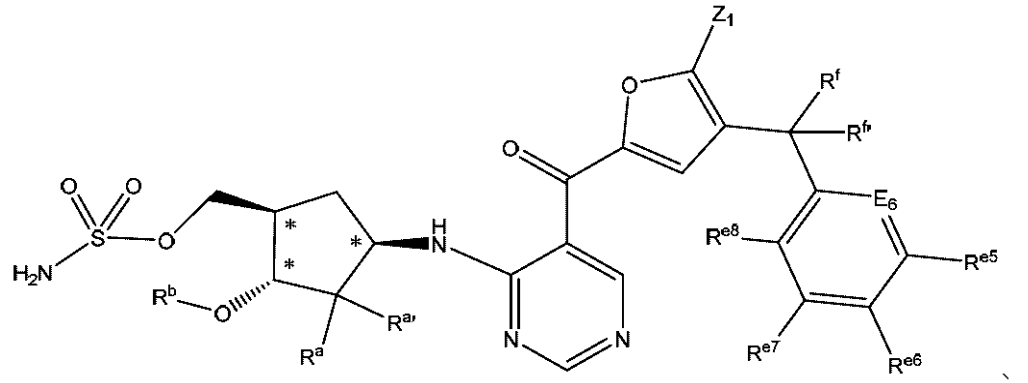
一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（ＩＸ－ａ）もしくは（ＩＸ－ｂ）：

【化２１】



（ＩＸ－ａ）

【化２２】



（ＩＸ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、Ｒ^{e5}、Ｅ$_{6}$、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}は、本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＩＸ－ａ）によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、Ｒ^{e5}、Ｅ$_{6}$、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は式（ＩＸ－ｂ）によって表される（式中、Ｒ^{a}、Ｒ^{a}’、Ｒ^{b}、Ｚ$_{1}$、Ｒ^{f}、Ｒ^{f}’、Ｒ^{e5}、Ｅ$_{6}$、Ｒ^{e6}、Ｒ^{e7}、及びＲ^{e8}が本明細書に記載の値を有し、アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置が絶対立体化学を示す）。

【００６１】

次の値を、式（Ｉ）、（Ｉ－ａ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－ａ）、（ＩＩ－ｂ）、（ＩＩＩ－ａ）、（ＩＩＩ－ｂ）、（ＩＶ－ａ）、（ＩＶ－ｂ）、（Ｖ）、（Ｖ－ａ）、（Ｖ－ｂ）、（ＶＩ）、（ＶＩ－ａ）、（ＶＩ－ｂ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩ－ａ）、（ＶＩＩ－ｂ）、（ＶＩＩＩ）、（ＶＩＩＩ－ａ）、（ＶＩＩＩ－ｂ）、（ＩＸ）、（ＩＸ－ａ）、または（ＩＸ－ｂ）のいずれかについて記載する。

【００６２】

一部の実施形態では、Ｙは、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、または－Ｎ（Ｈ）－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｙは、－ＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、Ｙは、－Ｎ（Ｈ）－である。

【００６３】

一部の実施形態では、Ｒ^{a}は、水素、フルオロ、－ＮＨ$_{2}$、または－ＯＨである。一部

の実施形態では、R^aは、水素、フルオロ、または－ＯＨである。一部の実施形態では、R^aは、水素または－ＯＨである。一部の実施形態では、R^aは、水素である。一部の実施形態では、R^aは、－ＯＨである。

【００６４】

一部の実施形態では、$R^{a'}$は、水素またはフルオロであるが、ただし、R^aが$-NH_2$または－ＯＨである場合、$R^{a'}$は水素である。一部の実施形態では、$R^{a'}$は、水素である。

【００６５】

一部の実施形態では、R^aは、水素であり、$R^{a'}$は、水素である。一部の実施形態では、R^aは、フルオロであり、$R^{a'}$は、フルオロである。一部の実施形態では、R^aは、$-NH_2$であり、$R^{a'}$は、水素である。一部の実施形態では、R^aは、水素であり、$R^{a'}$は、フルオロである。一部の実施形態では、R^aは、－ＯＨであり、$R^{a'}$は、水素である。一部の実施形態では、R^aは、フルオロまたは水素であり、$R^{a'}$は、フルオロである。

【００６６】

一部の実施形態では、R^cは、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^cは、水素またはメチルである。一部の実施形態では、R^cは、水素である。

【００６７】

一部の実施形態では、R^dは、水素、ハロゲン、$-CF_3$、または$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^dは、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、R^dは、水素である。

【００６８】

一部の実施形態では、X_1は、Ｃ（Ｈ）、Ｃ（Ｆ）、またはＮである。一部の実施形態では、X_1は、Ｃ（Ｈ）またはＮである。一部の実施形態では、X_1は、Ｃ（Ｈ）である。一部の実施形態では、X_1は、Ｎである。

【００６９】

一部の実施形態では、X_2は、ＳまたはＯである。一部の実施形態では、X_2は、Ｓである。一部の実施形態では、X_2は、Ｏである。

【００７０】

一部の実施形態では、X_3は、Ｃ（R^{x3}）またはＮであり、R^{x3}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_3は、Ｃ（R^{x3}）であり、R^{x3}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_3は、Ｎである。一部の実施形態では、X_3は、Ｃ（Ｈ）である。

【００７１】

一部の実施形態では、R^{x3}は、水素、メチル、またはハロゲンである。一部の実施形態では、R^{x3}は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{x3}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、R^{x3}は、水素である。

【００７２】

一部の実施形態では、Z_1は、水素、ハロゲン、シアノ、R^{z3}、$-S-R^{z3}$、$-S(O)-R^{z3}$、または$-S(O)_2-R^{z3}$であり、R^{z3}は、本明細書に記載の値を有し、Z_2が水素またはメチルである場合、Z_1は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。

【００７３】

一部の実施形態では、Z_1は、水素、ハロゲン、シアノ、独立して選択される１個もしくは複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、６員アリールに任意で縮合している５～７員脂環族もしくはヘテロシクリル（６員アリールに任意で縮合している５～７員脂環族もしくはヘテロシクリルは、独立して選択される１個もしくは複数個のハロゲンで任意に置換されている）、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、または１個もしくは複数個のヒドロキシル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、独立して選択されるもう１個のハロゲンで任意に置換されているフェニル、５－もしくは６員脂環族、５－もしくは６員ヘテロシクリル、もしく

は－Ｎ（Ｒ^{ｚ５}）$_{２}$で任意に置換されているＣ$_{１～４}$脂肪族基であり、各Ｒ^{ｚ５}は独立して、本明細書に記載の値を有し、Ｚ$_{２}$が水素またはメチルである場合、Ｚ$_{１}$は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。一部の実施形態では、Ｚ$_{１}$は、フェニル、ハロフェニル、または６員アリールに任意で縮合している５～７員脂環族もしくはヘテロシクリルであり、６員アリールに任意で縮合している５～７員脂環族またはヘテロシクリルは、1個または複数個のハロゲンで任意に置換されている。一部の実施形態では、Ｚ$_{１}$は、（ｉ）1個または複数個のフェニル、ハロフェニル、５－または６員脂環族またはヘテロシクリルで置換されていて、かつ（ｉｉ）1個または複数個のヒドロキシル、－ＯＣ$_{１～４}$脂肪族、ハロゲン、Ｃ$_{１～４}$脂肪族、アセチル、－ＯＣＨ$_{３}$、－ＣＨ$_{２}$ＯＣＨ$_{３}$、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{ｚ５}）$_{２}$、－ＣＨ$_{２}$ＮＨ$_{２}$、－ＣＯ$_{２}$Ｈ、または－ＣＦ$_{３}$で任意に置換されているＣ$_{１～４}$脂肪族基であり、各Ｒ^{ｚ５}は独立して、本明細書に記載の値を有する。

【００７４】

一部の実施形態では、Ｚ$_{１}$は、水素、ハロゲン、シアノ、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、Ｃ$_{１～４}$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{ｚ５}）$_{２}$、もしくは独立して選択されるもう１個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されているＣ$_{１～４}$脂肪族であり、各Ｒ^{ｚ５}は独立して、本明細書に記載の値を有し、Ｚ$_{２}$が水素またはメチルである場合、Ｚ$_{１}$は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。一部の実施形態では、Ｚ$_{１}$は、水素、クロロ、またはメチルであり、Ｚ$_{２}$は、水素またはメチルではない。一部の実施形態では、Ｚ$_{１}$は、水素であり、Ｚ$_{２}$は、水素またはメチルではない。一部の実施形態では、Ｚ$_{１}$は、クロロであり、Ｚ$_{２}$は、水素またはメチルではない。一部の実施形態では、Ｚ$_{１}$は、メチルであり、Ｚ$_{２}$は、水素またはメチルではない。

【００７５】

一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、任意に置換されているフェニル、任意に置換されている５～７員脂環族、任意に置換されている５～７員ヘテロシクリル、または任意に置換されているＣ$_{１～４}$脂肪族である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、またはＣ$_{１～４}$脂肪族であり、それらのいずれも、存在するｎ個のＲ^{２}で任意に置換されており、ｎ及びＲ^{２}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、またはＣ$_{１～４}$脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される１個または複数個のＲ^{ｚ４}で置換されていてよく、各Ｒ^{ｚ４}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、またはＣ$_{１～４}$脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される１～３個のＲ^{ｚ４}で任意に置換されており、各Ｒ^{ｚ４}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、またはＣ$_{１～４}$脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される１～２個のＲ^{ｚ４}で置換されていてよく、各Ｒ^{ｚ４}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、またはＣ$_{１～４}$脂肪族であり、それらのいずれも、１個のＲ^{ｚ４}で置換されていてよく、Ｒ^{ｚ４}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、フェニル、５～７員脂環族、またはＣ$_{１～４}$脂肪族であり、それらのいずれも、１～３個のＲ^{ｚ４}で置換されていてよく、各Ｒ^{ｚ４}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ３}は、フェニル、５～７員脂環族、またはＣ$_{１～４}$脂肪族であり、それらのいずれも、１個のＲ^{ｚ４}で置換されていてよく、Ｒ^{ｚ４}は、本明細書に記載の値を有する。

【００７６】

一部の実施形態では、存在するＲ^{ｚ４}のそれぞれは独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{１～４}$脂肪族、Ｃ$_{１～４}$フルオロ脂肪族、Ｃ$_{１～４}$アルコキシ、Ｃ$_{１～４}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{ｚ５}）$_{２}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｚ６}、－Ｃ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｚ５}、５－もしくは６員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される１個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、各Ｒ^{ｚ５}は独立して、本明細書に記載の値を有し、Ｒ^{ｚ６}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在する

R^{z4}のそれぞれは独立して、ハロゲン、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、または$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族である。一部の実施形態では、存在するR^{z4}のそれぞれは独立して、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルである。一部の実施形態では、存在するR^{z4}のそれぞれは独立して、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルである。一部の実施形態では、存在するR^{z4}のそれぞれは独立して、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルである。一部の実施形態では、存在するR^{z4}のそれぞれは独立して、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。

【００７７】

一部の実施形態では、各R^{z5}は独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、各R^{z5}は独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、R^{z5}は、水素である。一部の実施形態では、R^{z5}は、メチルである。一部の実施形態では、各R^{z5}は独立して、メチルまたはエチルである。

【００７８】

一部の実施形態では、R^{z6}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{z6}は、メチルである。一部の実施形態では、R^{z6}は、メチルまたはエチルである。

【００７９】

一部の実施形態では、（ａ）Z_2は、

（ｉ）任意に置換されている５員ヘテロアリール、または任意に置換されている６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

（ｉｉ）任意に置換されている９員ヘテロアリール、または任意に置換されている１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２のヘテロ原子を有する任意に置換されている５～７員ヘテロシクリルまたは任意に置換されている５～７員脂環族を有する環系であるか、

または（ｂ）Z_2は、Ｌ－R^eであり、Ｌ及びR^eは本明細書に記載の値を有するか、

または（ｃ）Z_2は、水素である。

【００８０】

一部の実施形態では、（ａ）Z_2は、

（ｉ）５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

（ｉｉ）９員ヘテロアリール、または１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族を有する環系であり、

その環系が、存在するｎ個のR^2によって任意に置換されており、ｎ及びR^2が本明細書に記載の値を有するか、

または

（ｂ）Z_2は、Ｌ－R^eであり、Ｌは、－L_1－、－V_1－L_2－、または－L_1－V_1－L_2－であり、

R^eは、

（ｉ）水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_3、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは$C_{1\sim4}$脂肪族で任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族（ただし、R^f及び$R^{f'}$が存在して環を形成している場合、R^eは、水素ではない）、

または（ｉｉ）第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している３～７員脂環族または４～７員ヘテロシクリルから選択される環（R^e環（複数可）は、存在するｎ個のR^2によって任意に置換されており、ｎ及びR^2は、本明細書に記載の値を有する）

のいずれかであり、
L_1は、１または２の飽和炭素原子が、（R^f）（$R^{f'}$）によって任意に置換されており、任意に、１または２の不飽和度が存在する$C_{1\sim3}$アルキレン鎖であり、
V_1は、－Ｓ－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－$S(O)_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｎ（R^g）－であり、R^gは、本明細書に記載の値を有し、
L_2は、１個の飽和炭素原子が（R^f）（$R^{f'}$）によって任意に置換されている$C_{0\sim2}$アルキレン鎖であり、
R^f及び$R^{f'}$は、本明細書に記載の値を有する。
【００８１】
一部の実施形態では、（ａ）Z_2は、
（ｉ）５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または
（ｉｉ）９員ヘテロアリール、または１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族を有する環系であり、
その環系は、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｓ－$C_{1\sim4}$脂肪族、－Ｓ－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）R^{z8}、－$S(O)_2R^{z8}$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－$S(O)_2N(R^{z7})_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、かつその環系は、１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、または４～６員複素環で任意に置換されており、
存在するR^{z7}のそれぞれは独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
存在するR^{z8}のそれぞれは独立して、$C_{1\sim4}$アルキルであり、
T_2は、C_1～C_2アルキレン鎖であり、
R^{z9}は、シアノ、－NO_2、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－ＯR^{z7}、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$であるか、
または
（ｂ）Z_2は、Ｌ－R^eであり、
（ｉ）R^eは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_3、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは$C_{1\sim4}$脂肪族で任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族であり
（ただし、R^f及び$R^{f'}$が存在して環を形成している場合、R^eは、水素ではない）、
または（ｉｉ）R^eは、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルから選択される環であり（R^eは、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、Ｓ－$C_{1\sim4}$脂肪族、Ｓ－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）R^{z8}、－$S(O)_2R^{z8}$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－$S(O)_2N(R^{z7})_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、またはスピロ環式４～６員複素環で任意に置換されている）、
存在するR^{z7}のそれぞれは独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、
存在するR^{z8}のそれぞれは独立して、$C_{1\sim4}$アルキルであり、
T_2は、C_1～C_2アルキレン鎖であり、

R^{z9}は、シアノ、－NO_2、－$N(R^{z7})_2$、－OR^{z7}、－$C(O)R^{z8}$、－$C(O)_2R^{z7}$、または－$C(O)N(R^{z7})_2$である。

【００８２】

一部の実施形態では、（ａ）Z_2は、

（ｉ）５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

（ｉｉ）９員ヘテロアリール、または１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族を有する環系であり、

その環系は、存在するｎ個のR^2によって任意に置換されており、ｎ及びR^2は、本明細書に記載の値を有する。

【００８３】

一部の実施形態では、Z_2は、

（ｉ）５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成しているか、または

（ｉｉ）９員ヘテロアリール、または１０員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して三環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族を有する環系であり、

その環系は、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－$S-C_{1\sim4}$脂肪族、－$S-C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－$N(R^{z7})_2$、－$C(O)R^{z8}$、－$S(O)R^{z8}$、－$S(O)_2R^{z8}$、－$C(O)_2R^{z7}$、－$C(O)N(R^{z7})_2$、－$S(O)_2N(R^{z7})_2$、－$OC(O)N(R^{z7})_2$、－$N(R^{z7})C(O)R^{z8}$、－$N(R^{z7})SO_2R^{z8}$、－$N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$、T_2-R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、その環系は、１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、または４～６員複素環で任意に置換されており、

各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有し、R^{z8}、T_2、及びR^{z9}は、本明細書に記載の値を有する。

【００８４】

一部の実施形態では、Z_2は、５員ヘテロアリールまたは６員アリールもしくはヘテロアリールに縮合して二環式基を形成している、１～２個のヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルまたは５～７員脂環族を有する環系であり、その環系は、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－$S-C_{1\sim4}$脂肪族、－$S-C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－$N(R^{z7})_2$、－$C(O)R^{z8}$、－$S(O)R^{z8}$、－$S(O)_2R^{z8}$、－$C(O)_2R^{z7}$、－$C(O)N(R^{z7})_2$、－$S(O)_2N(R^{z7})_2$、－$OC(O)N(R^{z7})_2$、－$N(R^{z7})C(O)R^{z8}$、－$N(R^{z7})SO_2R^{z8}$、－$N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$、T_2-R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルの１～３回の独立した出現によって任意に置換されており、その環系は、１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、またはスピロ環式４～６員複素環で任意に置換されており、

各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有し、R^{z8}、T_2、R^{z9}は、本明細書に記載の値を有する。

【００８５】

一部の実施形態では、Z_2は、６員ヘテロシクリルであり、そのヘテロシクリルは、１個のＮまたはＯ原子を含有し、６員アリールまたはヘテロアリール環に縮合されて、二環式基を形成しており、その環系は、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－$S-C_{1\sim4}$脂肪族、－$S-C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－$N(R^{z7}$

）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｚ８}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｚ８}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｚ８}、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｚ７}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｚ８}、－Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）ＳＯ$_2$Ｒ^{ｚ８}、－Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ｚ８}、Ｔ$_2$－Ｒ^{ｚ９}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、その環系は、１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、または４～６員複素環で任意に置換されており、各Ｒ^{ｚ７}は独立して、本明細書に記載の値を有し、Ｒ^{ｚ８}、Ｔ$_2$、及びＲ^{ｚ９}は、本明細書に記載の値を有する。

【００８６】

一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ７}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ７}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ７}は、水素である。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ７}は、メチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ７}は、メチルまたはエチルである。

【００８７】

一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ８}は、Ｃ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ８}は、メチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ８}は、メチルまたはエチルである。

【００８８】

一部の実施形態では、Ｔ$_2$は、任意に置換されているＣ$_{1～2}$アルキレン鎖である。一部の実施形態では、Ｔ$_2$は、独立して存在する０～３のＲ^{ｔ２}で任意に置換されているＣ$_{1～2}$アルキレン鎖であり、Ｒ^{ｔ２}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｔ$_2$は、Ｃ$_{1～2}$アルキレン鎖である。一部の実施形態では、Ｔ$_2$は、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－である。一部の実施形態では、Ｔ$_2$は、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－である。一部の実施形態では、Ｔ$_2$は、－ＣＨ$_2$－である。

【００８９】

一部の実施形態では、存在するＲ^{ｔ２}のそれぞれは独立して、Ｃ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、存在するＲ^{ｔ２}のそれぞれは独立して、メチルまたはエチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{ｔ２}は、メチルである。

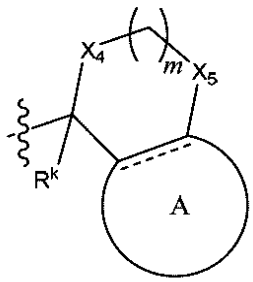
【００９０】

一部の実施形態では、Ｒ^{ｚ９}は、シアノ、－Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_2$、－ＯＲ^{ｚ７}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｚ８}、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ^{ｚ７}、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｚ７}）$_2$であり、Ｒ^{ｚ７}及びＲ^{ｚ８}は、本明細書に記載の値を有する。

【００９１】

一部の実施形態では、Ｚ$_2$は、

【化２３】



（ａ－ｉ）

である(式中、Ｘ$_4$、Ｘ$_5$、Ｒ^{k}、ｍ、及び環Ａは、本明細書に記載の値を有する)。

【００９２】

一部の実施形態では、Ｒ^{k}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{k}は、ジュウテリウムである。一部の実施形態では、Ｒ^{k}は、水素である。

【００９３】

一部の実施形態では、X_4は、S、O、またはN（R^{n4}）であり、R^{n4}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_4は、OまたはN（R^{n4}）であり、R^{n4}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_4は、N（R^{n4}）であり、R^{n4}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_4は、OまたはN（H）である。一部の実施形態では、X_4は、Oである。一部の実施形態では、X_4は、N（H）である。

【００９４】

一部の実施形態では、R^{n4}は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{n4}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、R^{n4}は、水素である。

【００９５】

一部の実施形態では、X_5は、O、C（O）、またはC（R^{x5}）（R^{x5}’）であり、R^{x5}及びR^{x5}’は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_5は、Oである。一部の実施形態では、X_5は、C（R^{x5}）（R^{x5}’）である。一部の実施形態では、X_5は、CD_2である。一部の実施形態では、X_5は、O、C（O）、またはC（R^{x5}）（R^{x5}’）であり、X_4がN（R^{n4}）またはSである場合、X_5は、Oではない。一部の実施形態では、X_5は、CH_2である。

【００９６】

一部の実施形態では、R^{x5}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、または$C_{1\sim4}$アルキルであるか、またはR^{x5}及びR^{x5}’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ環式３～６員炭素環、またはO、N、もしくはSから選択される１個のヘテロ原子を含むスピロ環式４～６員複素環を形成している。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、または$C_{1\sim4}$アルキルであるか、またはR^{x5}及びR^{x5}’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ環式３～６員炭素環、またはO、N、もしくはSから選択される１個のヘテロ原子を含むスピロ環式４～６員複素環を形成している。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素、フルオロ、ヒドロキシル、または$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、またはメチルである。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素である。

【００９７】

一部の実施形態では、R^{x5}’は、水素、ハロゲン、または$C_{1\sim4}$アルキルであるか、またはR^{x5}及びR^{x5}’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ環式３～６員炭素環、またはO、N、もしくはSから選択される１個のヘテロ原子を含むスピロ環式４～６員複素環を形成しており、R^{x5}がヒドロキシルである場合、R^{x5}’は、ハロゲンではない。一部の実施形態では、R^{x5}’は、水素、フルオロ、または$C_{1\sim4}$アルキルであるか、またはR^{x5}及びR^{x5}’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ環式３～６員炭素環、またはO、N、もしくはSから選択される１個のヘテロ原子を含むスピロ環式４～６員複素環を形成しており、R^{x5}がヒドロキシルである場合、R^{x5}’は、ハロゲンではない。一部の実施形態では、R^{x5}’は、水素、フルオロ、または$C_{1\sim4}$アルキルであり、R^{x5}がヒドロキシルである場合、R^{x5}’は、フルオロではない。一部の実施形態では、R^{x5}’は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルであり、R^{x5}がヒドロキシルである場合、R^{x5}’は、フルオロではない。一部の実施形態では、R^{x5}’は、水素である。

【００９８】

一部の実施形態では、R^{x5}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、または$C_{1\sim4}$アルキルであり、R^{x5}’は、水素である。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、またはメチルであり、R^{x5}’は、水素である。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素またはメチルであり、R^{x5}’は、水素である。一部の実施形態では、R^{x5}は、水素であり、R^{x5}’は、水素である。一部の実施形態では、R^{x5}は、フルオロであり、R^{x5}’は、フルオロである。一部の実施形態では、R^{x5}は、メチ

ルであり、R^{x5}’は、メチルである。一部の実施形態では、R^{x5}及びR^{x5}’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ環式３～６員炭素環、またはＯ、Ｎ、またはＳから選択される１個のヘテロ原子を含むスピロ環式４～６員複素環を形成している。一部の実施形態では、R^{x5}及びR^{x5}’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、スピロ環式３～６員炭素環を形成している。一部の実施形態では、R^{x5}及びR^{x5}’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピル環を形成している。一部の実施形態では、R^{x5}及びR^{x5}’は独立して、水素またはフルオロであるか、または、それらが結合している炭素と一緒になってシクロプロピル環を形成している。

【００９９】

一部の実施形態では、環Ａは、縮合５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールであり、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｓ－$C_{1\sim4}$脂肪族、－Ｓ－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{z8}$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルで任意に置換されており、R^{z7}、R^{z8}、T_2、及びR^{z9}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、環Ａは、１個のヘテロ原子を有する縮合６員アリールまたはヘテロアリールであり、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｓ－$C_{1\sim4}$脂肪族、－Ｓ－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{z8}$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルで任意に置換されており、R^{z7}、R^{z8}、T_2、及びR^{z9}は、本明細書に記載の値を有する。

【０１００】

一部の実施形態では、環Ａは、縮合５員ヘテロアリール、または６員アリールもしくはヘテロアリールであり、独立して存在する１～３のクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。一部の実施形態では、環Ａは、縮合６員アリールまたはヘテロアリールであり、独立して存在する１～３のクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。

【０１０１】

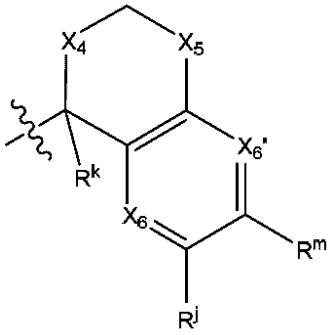
一部の実施形態では、環Ａは、縮合フェニルまたはピリジルであり、独立して存在する１～３のクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シアノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。一部の実施形態では、環Ａは、縮合６員アリールまたはヘテロアリールであり、独立して存在するクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨー

ド、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、シアノ、ジエチルアミノ、エチン、シクロプロピル、またはフェニルで任意に置換されている。

【０１０２】

一部の実施形態では、Z_2は、

【化２４】



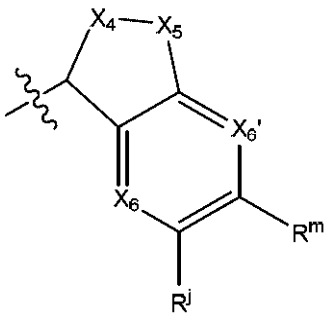
（ａ－ｉｉ）

である（式中、X_4、X_5、X_6、X_6'、R^m、及びR^jは、本明細書に記載の値を有する）。

【０１０３】

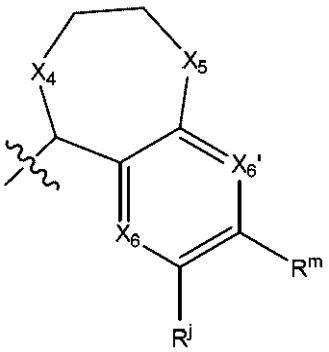
一部の実施形態では、Z_2は、

【化２５】



（ａ－ｉｉｉ）

、または



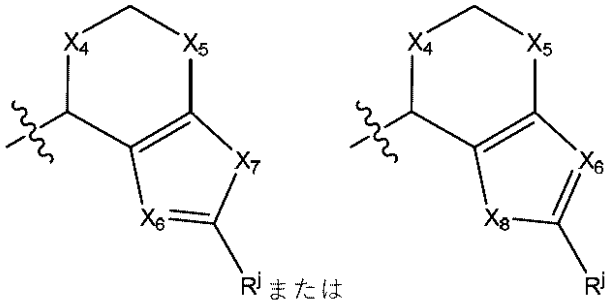
（ａ－ｉｖ）

である（式中、X_4、X_5、X_6、X_6'、R^m、及びR^jは、本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｉｉｉ）である（式中、X_4、X_5、X_6、X_6'、R^m、及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｉｖ）である（式中、X_4、X_5、X_6、X_6'、R^m、及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。

【０１０４】

一部の実施形態では、Z_2は、

【化２６】



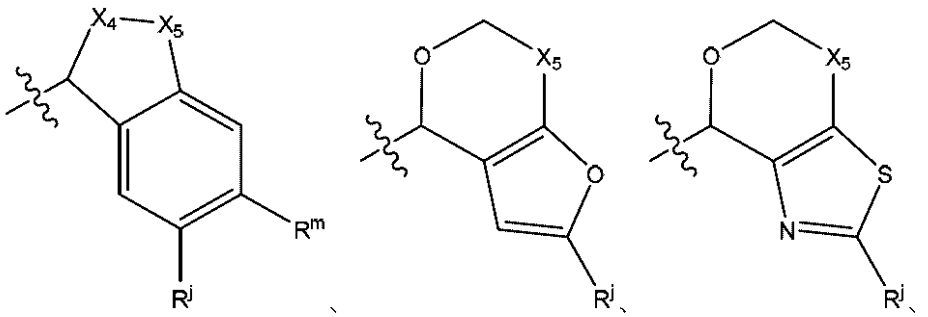
（ａ－ｖ）　または　（ａ－ｖｉ）

である（式中、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、及びR^jは、本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｖ）である（式中、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｖｉ）である（式中、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、X_7は、ＯまたはＳである。一部の実施形態では、X_8は、ＳまたはＮ（Ｈ）である。

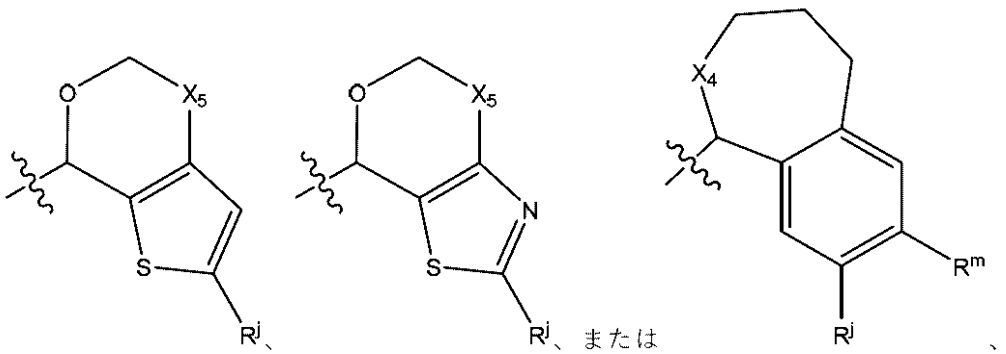
【０１０５】

一部の実施形態では、Z_2は、

【化２７】



（ａ－ｖｉｉ）、（ａ－ｖｉｉｉ）、（ａ－ｉｘ）

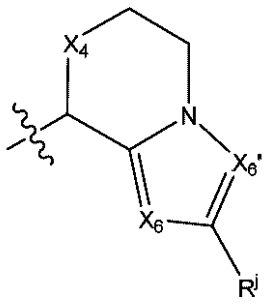


（ａ－ｘ）、（ａ－ｘｉ）、または（ａ－ｘｉｉ）、

である（式中、X_4、X_5、R^m、及びR^jは、本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｖｉｉ）である（式中、X_4、X_5、R^m、及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｖｉｉｉ）である（式中、X_5及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｉｘ）である（式中、X_5及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｘ）である（式中、X_5及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｘｉ）である（式中、X_5及びR^jが本明細書に記載の値

を有する）。一部の実施形態では、Z_2は（ａ－ｘｉｉ）である（式中、X_4、R^m、及びR^jが本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、Z_2は、

【化２８】



（ａ－ｘｉｉｉ）

である（式中、X_4、X_6、X_6’、及びR^jは、本明細書に記載の値を有する）。

【０１０６】

一部の実施形態では、X_6は、NまたはC（R^{x6}）であり、R^{x6}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_6は、NまたはC（H）である。一部の実施形態では、X_6は、Nである。一部の実施形態では、X_6は、C（R^{x6}）であり、R^{x6}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_6は、C（H）である。

【０１０７】

一部の実施形態では、R^{x6}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－N（R^{z7}）$_2$、－C（O）$_2R^{z7}$、－C（O）N（R^{z7}）$_2$、－S（O）$_2$N（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－C≡CHである。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素である。

【０１０８】

一部の実施形態では、X_6’は、NまたはC（R^{x6}’）であり、R^{x6}’は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_6’は、NまたはC（R^{x6}）であり、R^{x6}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_6’は、NまたはC（H）である。一部の実施形態では、X_6’は、Nである。一部の実施形態では、X_6’は、C（R^{x6}’）であり、R^{x6}’は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、X_6’は、C（H）である。

【０１０９】

一部の実施形態では、R^{x6}’は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－N（R^{z7}）$_2$、－C（O）$_2R^{z7}$、－C（O）N（R^{z7}）$_2$、－S（O）$_2$N（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{x6}’は、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ

、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、$R^{x6'}$は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－C≡CHである。一部の実施形態では、$R^{x6'}$は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、$R^{x6'}$は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、$R^{x6'}$は、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、$R^{x6'}$は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、$R^{x6'}$は、水素である。

【０１１０】

一部の実施形態では、R^jは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－$N(R^{z7})_2$、－$C(O)_2R^{z7}$、－$C(O)N(R^{z7})_2$、－$S(O)_2N(R^{z7})_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^jは、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、R^jは、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－C≡CHである。一部の実施形態では、R^jは、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、－C≡CH、または－CF_3である。一部の実施形態では、R^jは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、R^jは、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、R^jは、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、R^jは、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^jは、水素である。一部の実施形態では、R^jは、フルオロまたはクロロである。一部の実施形態では、R^jは、メチルである。一部の実施形態では、R^jは、フルオロである。一部の実施形態では、R^jは、クロロである。

【０１１１】

一部の実施形態では、R^mは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－$N(R^{z7})_2$、－$C(O)_2R^{z7}$、－$C(O)N(R^{z7})_2$、－$S(O)_2N(R^{z7})_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^mは、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチン、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、R^mは、水素、フルオロ、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－C≡CHである。一部の実施形態では、R^mは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、またはメチルである。一部の実施形態では、R^mは、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。一部の実施形態では、R^mは、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^mは、水素である。

【０１１２】

一部の実施形態では、各R^{x6}、$R^{x6'}$、R^j、及びR^mは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコ

キシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有し、R^{x6}、R^{x6}’、R^j、及びR^mの少なくとも１個は、水素である。一部の実施形態では、R^{x6}、R^{x6}’、R^j、及びR^mのそれぞれは独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－Ｃ≡ＣＨであり、R^{x6}、R^{x7}、R^j、及びR^mの少なくとも１個は、水素である。一部の実施形態では、各R^{x6}、R^{x6}’、R^j、及びR^mは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有し、R^{x6}、R^{x6}’、R^j、及びR^mの少なくとも１個は、水素である。一部の実施形態では、R^{x6}、R^{x6}’、R^j、及びR^mのそれぞれは独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－Ｃ≡ＣＨであり、R^{x6}、R^{x7}、R^j、及びR^mの少なくとも２個は、水素である。一部の実施形態では、各R^{x6}、R^{x6}’、R^j及びR^mは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有し、R^{x6}、R^{x6}’、R^j、及びR^mの少なくとも１個は、水素である。一部の実施形態では、R^{x6}、R^{x6}’、R^j、及びR^mのそれぞれは独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－Ｃ≡ＣＨであり、R^{x6}、R^{x7}、R^j、及びR^mの少なくとも２個は、水素である。

【０１１３】

一部の実施形態では、R^{x6}は、水素であり、R^{x6}’は、水素であり、R^j及びR^mは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－CH_2－OR^{z7}、－CH_2NR^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素であり、R^{x6}’は、水素であり、R^j及びR^mは独立して、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、イソプロピル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－OCH_3、－OCH_2CH_3、または－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素であり、R^{x6}’は、水素であり、R^mは、水素であり、R^jは、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、または－CF_3である。一部の実施形態では、R^{x6}は、水素であり、R^{x6}’は、水素であり、R^mは、水素であり、R^jは、水素、フルオロ、クロロ、またはメチルである。

【０１１４】

一部の実施形態では、ｍは、０～２である。一部の実施形態では、ｍは、１～２である。一部の実施形態では、ｍは、０～１である。一部の実施形態では、ｍは、０である。一部の実施形態では、ｍは、１である。一部の実施形態では、ｍは、２である。

【０１１５】

一部の実施形態では、Z_2は、Ｌ－R^eである。

【０１１６】

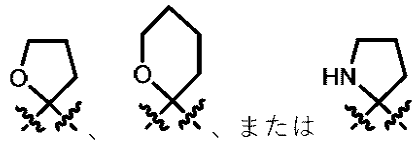
一部の実施形態では、Ｌは、－L_1－、－V_1－L_2－、または－L_1－V_1－L_2－

であり、L_1、V_1、及びL_2は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Lは、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝CH_2）－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｃ（＝CH_2）－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｏ－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｓ－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｎ（R^g）－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｎ（R^g）－CH_2－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－CH_2－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－CH_2－CH_2－、または－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－であり、R^f、$R^{f'}$、及びR^gは、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Lは、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－、－Ｓ－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｏ－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｓ－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｎ（R^g）－、－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－CH_2－、または－Ｃ（R^f）（$R^{f'}$）－Ｃ≡Ｃ－であり、R^f、$R^{f'}$、及びR^gは、本明細書に記載の値を有する。

【０１１７】

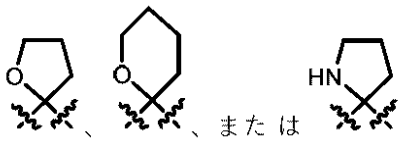
一部の実施形態では、Lは、－CH_2－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）－、－ＣＨ（NH_2）－、－Ｃ（CH_3）（NH_2）－、－CH_2－CH_2－、－Ｓ（Ｏ）－、

【化２９】



である。一部の実施形態では、Lは、－ＣＨ（ＯＨ）－、または－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）－である。一部の実施形態では、Lは、－ＣＨ（NH_2）－、または－Ｃ（CH_3）（NH_2）－である。一部の実施形態では、Lは、－ＣＨ（ＯＨ）－または－ＣＨ（NH_2）－である。一部の実施形態では、Lは、－Ｃ（CH_3）（ＯＨ）－または－Ｃ（CH_3）（NH_2）－である。一部の実施形態では、Lは、

【化３０】



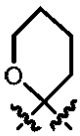
である。一部の実施形態では、Lは、－CH_2－である。一部の実施形態では、Lは、－ＣＨ（ＯＨ）－である。一部の実施形態では、Lは、－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）－である。一部の実施形態では、Lは、－ＣＨ（NH_2）－である。一部の実施形態では、Lは、－Ｃ（CH_3）（NH_2）－である。一部の実施形態では、Lは、－CH_2－CH_2－である。一部の実施形態では、Lは、－Ｓ（Ｏ）－である。一部の実施形態では、Lは、

【化３１】

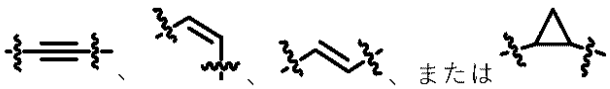
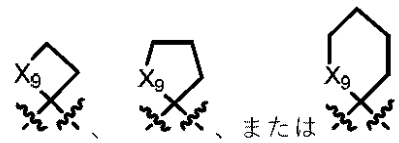


である。一部の実施形態では、Lは、

【化３２】



である。一部の実施形態では、Ｌは、
【化３３】

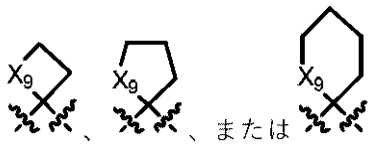
である。
【０１１８】
一部の実施形態では、$Ｌ_{1}$は、$Ｃ_{1～3}$アルキレン鎖であり、この場合、１または２個の飽和炭素原子は、（$Ｒ^{f}$）（$Ｒ^{f}$’）によって任意に置換されており、任意に１または２の不飽和度が存在し、$Ｒ^{f}$及び$Ｒ^{f}$’は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、$Ｌ_{1}$は、－Ｃ（$Ｒ^{f}$）（$Ｒ^{f}$’）－であり、$Ｒ^{f}$及び$Ｒ^{f}$’は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、$Ｌ_{1}$は、－$ＣＨ_{2}$－である。一部の実施形態では、$Ｌ_{1}$は、
【化３４】

である。
【０１１９】
一部の実施形態では、各$Ｒ^{f}$は独立して、水素、ヒドロキシル、－Ｎ（$Ｒ^{h}$）（$Ｒ^{h}$’）、ヒドロキシル、－$ＯＣＨ_{3}$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている$Ｃ_{1～4}$脂肪族、ヒドロキシル、－$ＯＣＨ_{3}$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている－Ｏ－$Ｃ_{1～4}$脂肪族であるか、または、$Ｒ^{f}$’及びそれらが結合している炭素原子と一緒になってＣ＝$ＣＨ_{2}$、３～６員炭素環、またはＮ（プロトン化または$Ｃ_{1～4}$アルキル化されていてよい）、４～６員複素環であって、Ｏ、もしくはＳから選択される1個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している４～６員複素環を形成している。一部の実施形態では、各$Ｒ^{f}$は独立して、水素、ヒドロキシル、Ｎ（$Ｒ^{h}$）（$Ｒ^{h}$’）、－$ＯＣＨ_{3}$、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－$ＯＣＨ_{3}$で任意に置換されている$Ｃ_{1～4}$脂肪族であり、$Ｒ^{h}$及び$Ｒ^{h}$’は、本明細書に記載の値を有するか、または、それらが結合している炭素原子、$Ｒ^{f}$及び$Ｒ^{f}$’と一緒になって、４～６員複素環であって、Ｎ（プロトン化または$Ｃ_{1～4}$アルキル化されていてよい）、Ｏ、もしくはＳから選択される1個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している４～６員複素環を形成している。一部の実施形態では、各$Ｒ^{f}$は独立して、水素、ヒドロキシル、Ｎ（$Ｒ^{h}$）（$Ｒ^{h}$’）、－$ＯＣＨ_{3}$、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－$ＯＣＨ_{3}$で任意に置換されている$Ｃ_{1～4}$脂肪族であるか、またはそれらが結合している炭素原子、$Ｒ^{f}$及び$Ｒ^{f}$’と一緒になって、
【化３５】

を形成しており、$Ｘ_{9}$は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、各$Ｒ^{f}$は独立して、水素、ヒドロキシル、Ｎ（$Ｒ^{h}$）（$Ｒ^{h}$’）、$Ｃ_{1～4}$アルコキシ、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－$ＯＣＨ_{3}$で任意に置換されている$Ｃ_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、各$Ｒ^{f}$は独立して、水素、$Ｃ_{1～4}$アルキル、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、各$Ｒ^{f}$は独立して、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、各$Ｒ^{f}$は独立して、水素またはメチル

である。一部の実施形態では、各R^fは、水素である。

【０１２０】

一部の実施形態では、各$R^{f'}$は独立して、水素、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されているＣ$_{1\sim4}$脂肪族、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、もしくはシクロプロピルで任意に置換されている－Ｏ－Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族であるか、またはR^f及びそれらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｃ＝ＣＨ$_2$、３～６員炭素環、または４～６員複素環であって、Ｎ（プロトン化またはＣ$_{1\sim4}$アルキル化されていてよい）、Ｏ、もしくはＳから選択される１個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している４～６員複素環を形成しており、R^fが、ヒドロキシルである場合、$R^{f'}$は、ヒドロキシル、－ＯＣＨ$_3$、またはシクロプロピルで任意に置換されている－Ｏ－Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族ではない。一部の実施形態では、各$R^{f'}$は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－ＯＣＨ$_3$で任意に置換されているＣ$_{1\sim4}$脂肪族であるか、またはそれらが結合している炭素原子、R^f及び$R^{f'}$と一緒になって、Ｎ（プロトン化またはＣ$_{1\sim4}$アルキル化されていてよい）、Ｏ、もしくはＳから選択され、任意に複素環の第四級炭素に直接隣接して位置する1個のヘテロ原子を含む４～６員複素環を形成しているか、または、それらが結合している炭素原子、R^f及び$R^{f'}$と一緒になって、

【化３６】

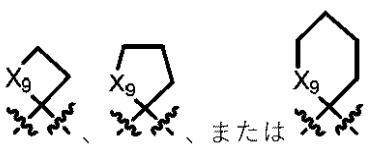


を形成しており、X_9は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、各$R^{f'}$は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－ＯＣＨ$_3$で任意に置換されているＣ$_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、各$R^{f'}$は独立して、水素、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、またはシクロプロピルである。一部の実施形態では、各$R^{f'}$は独立して、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、各$R^{f'}$は独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、各$R^{f'}$は独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、各$R^{f'}$は、水素である。

【０１２１】

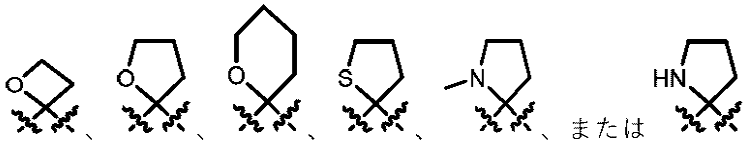
一部の実施形態では、各R^fは独立して、水素、ヒドロキシル、Ｎ（R^h）（$R^{h'}$）、－ＯＣＨ$_3$、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－ＯＣＨ$_3$で任意に置換されているＣ$_{1\sim4}$脂肪族であり、各$R^{f'}$は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－ＯＣＨ$_3$で任意に置換されているＣ$_{1\sim4}$脂肪族であり、R^f及び$R^{f'}$　の少なくとも１個は、少なくとも１個のヘテロ原子を含むか、または、それらが結合している炭素原子、R^f及び$R^{f'}$と一緒になって、４～６員複素環であって、Ｎ（プロトン化またはＣ$_{1\sim4}$アルキル化されていてよい）、Ｏ、もしくはＳから選択される1個のヘテロ原子を含み、そのヘテロ原子が任意に、複素環の第四級炭素に直接隣接して位置している４～６員複素環を形成している。一部の実施形態では、それらが結合している炭素原子と一緒に、R^f及び$R^{f'}$は、

【化３７】



を形成しており、X_9は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、それらが結合している炭素原子と一緒に、R^f及び$R^{f'}$は、

【化３８】



を形成している。一部の実施形態では、それらが結合している炭素原子と一緒に、Ｒ^{f}及びＲ^{f}’は、

【化３９】



を形成しており、Ｘ$_{9}$は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、各Ｒ^{f}は独立して、水素、ヒドロキシル、Ｎ（Ｒ^{h}）（Ｒ^{h}’）、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－ＯＣＨ$_{3}$で任意に置換されているＣ$_{1～4}$アルキルであり、各Ｒ^{f}’は独立して、水素、シクロプロピル、またはヒドロキシルもしくは－ＯＣＨ$_{3}$で任意に置換されているＣ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、各Ｒ^{f}及びＲ^{f}’は独立して、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル、またはシクロプロピルであるか、または一緒になって、＝ＣＨ$_{2}$を形成している。一部の実施形態では、各Ｒ^{f}及びＲ^{f}’は独立して、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、各Ｒ^{f}及びＲ^{f}’は独立して、水素またはメチルである。

【０１２２】

一部の実施形態では、Ｒ^{h}及びＲ^{h}’はそれぞれ独立して、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{h}及びＲ^{h}’はそれぞれ独立して、水素またはメチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{h}及びＲ^{h}’はそれぞれ、水素である。一部の実施形態では、Ｒ^{h}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{h}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{h}は、水素である。一部の実施形態では、Ｒ^{h}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり、Ｒ^{h}’は、水素である。一部の実施形態では、Ｒ^{h}は、水素またはメチルであり、Ｒ^{h}’は、水素である。一部の実施形態では、Ｒ^{h}は、メチルであり、Ｒ^{h}’は、メチルである。

【０１２３】

一部の実施形態では、Ｘ$_{9}$は、Ｏ、Ｎ（Ｒ^{h}）、またはＳであり、Ｒ^{h}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｘ$_{9}$は、Ｏ、Ｎ（Ｈ）、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）、またはＳである。一部の実施形態では、Ｘ$_{9}$は、Ｏである。一部の実施形態では、Ｘ$_{9}$は、Ｎ（Ｈ）である。一部の実施形態では、Ｘ$_{9}$は、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）である。一部の実施形態では、Ｘ$_{9}$は、Ｓである。

【０１２４】

一部の実施形態では、Ｖ$_{1}$は、－Ｓ－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、または－Ｎ（Ｒ^{g}）－であり、Ｒ^{g}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｖ$_{1}$は、－Ｃ（Ｏ）－または－Ｎ（Ｒ^{g}）－であり、Ｒ^{g}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、Ｖ$_{1}$は、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－である。一部の実施形態では、Ｖ$_{1}$は、－Ｏ－である。

【０１２５】

一部の実施形態では、Ｒ^{g}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{g}は、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、Ｒ^{g}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、Ｒ^{g}は、水素である。一部の実施形態では、Ｒ^{g}は、メチルである。

【０１２６】

一部の実施形態では、Ｌ$_{2}$は、Ｃ$_{0～2}$アルキレン鎖であり、１個の飽和炭素原子は、

（R^f）（$R^{f'}$）によって任意に置換されており、R^f及び$R^{f'}$は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、L_2は、－C（R^f）（$R^{f'}$）－である。一部の実施形態では、L_2は、－CH_2－である。一部の実施形態では、L_2は、－CH_2－CH_2－である。一部の実施形態では、L_2は、存在しない。

【０１２７】

一部の実施形態では、R^eは、（ｉ）水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_3、または任意に置換されている$C_{1\sim4}$脂肪族（ただし、R^f及び$R^{f'}$が存在して環を形成している場合、R^eは、水素ではない）であるか、または（ｉｉ）R^eは、任意に置換されている第２の６員アリール、任意に置換されている５～６員ヘテロアリール、任意に置換されている３～７員脂環族、または任意に置換されている４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している任意に置換されている６員アリール、任意に置換されている５～６員ヘテロアリール、任意に置換されている３～７員脂環族、または任意に置換されている４～７員ヘテロシクリルから選択される環である。一部の実施形態では、R^eは、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_3、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは$C_{1\sim4}$アルキルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$アルキルであるが、ただし、R^f及び$R^{f'}$が存在して環を形成している場合、R^eは水素ではない。一部の実施形態では、R^eは、ヒドロキシル、ハロゲン、－CF_3、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、ハロゲン、もしくは$C_{1\sim4}$アルキルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$アルキルである。

【０１２８】

一部の実施形態では、R^eは、任意に置換されている第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している３～７員脂環族または４～７員ヘテロシクリルから選択される任意に置換されている環である。一部の実施形態では、R^eは、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している３～７員脂環族または４～７員ヘテロシクリルから選択される環であり、R^e環（複数可）は、存在するｎ個のR^2によって任意に置換されており、ｎ及びR^2は、本明細書に記載の値を有する。

【０１２９】

一部の実施形態では、R^eは、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している３～７員脂環族または４～７員ヘテロシクリルから選択される環であり、R^e環（複数可）は、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、Ｓ－$C_{1\sim4}$脂肪族、Ｓ－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{z8}$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、かつ１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、または４～６員複素環で任意に置換されており、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有し、R^{z8}、T_2、及びR^{z9}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^eは、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、Ｓ－$C_{1\sim4}$脂肪族、Ｓ－$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）R^{z8}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{z8}$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）SO_2R^{z8}、－Ｎ（R^{z7}）Ｃ（Ｏ）ＯR^{z8}、T_2－R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されていて、かつ１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、または４～６員複素環で任意に置換されているR^Rであり、各R^{z7}は独立し

て、本明細書に記載の値を有し、R^R、R^{z8}、T_2、及びR^{z9}は、本明細書に記載の値を有する。

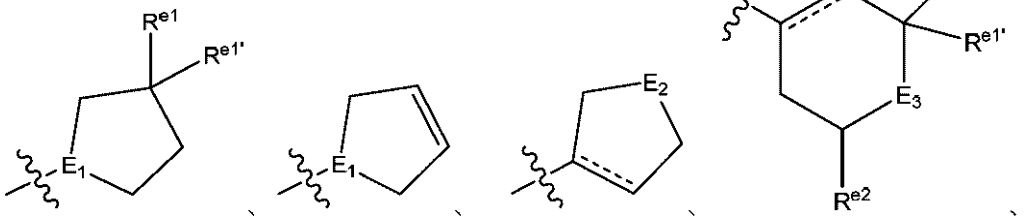
【０１３０】

一部の実施形態では、R^eは、５～７員脂環族環、または１個のみのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルであり、その環は任意に置換されている。一部の実施形態では、R^eは、５～７員脂環族環、または１個のみのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルであり、その環は、存在するｎ個のR^2によって任意に置換されており、ｎ及びR^2は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^eは、５～７員脂環族環、または１個のみのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルであり、その環は、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、$S-C_{1\sim4}$脂肪族、$S-C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$-N(R^{z7})_2$、$-C(O)R^{z8}$、$-S(O)R^{z8}$、$-S(O)_2R^{z8}$、$-C(O)_2R^{z7}$、$-C(O)N(R^{z7})_2$、$-S(O)_2N(R^{z7})_2$、$-OC(O)N(R^{z7})_2$、$-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$、$-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$、$-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$、T_2-R^{z9}、５～６員ヘテロアリール、６員アリール、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルによって任意に置換されており、かつ１個の飽和炭素において、オキソ、スピロ環式３～６員炭素環、または４～６員複素環で任意に置換されており、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有し、R^{z8}、T_2、及びR^{z9}は、本明細書に記載の値を有する。

【０１３１】

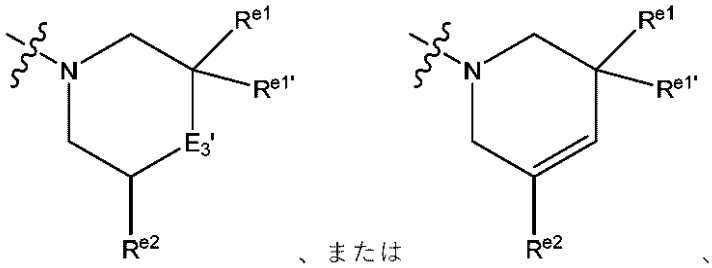
一部の実施形態では、R^eは、

【化４０】



（ｂ－ｉ）　（ｂ－ｉｉ）　（ｂ－ｉｉｉ）　（ｂ－ｉｖ）

【化４１】



（ｂ－ｖ）　（ｂ－ｖｉ）

である（式中、E_1、E_2、E_3、E_3'、R^{e1}、R^{e1}'、及びR^{e2}は、本明細書に記載の値を有し、破線は、単結合または二重結合を示す）。一部の実施形態では、R^eは（ｂ－ｉ）である（式中、E_1、R^{e1}、及びR^{e1}'が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、R^eは（ｂ－ｉｉ）である（式中、E_1が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、R^eは（ｂ－ｉｉｉ）である（式中、E_2が本明細書に記載の値を有し、破線が単結合または二重結合を示す）。一部の実施形態では、R^eは

（ｂ－ｉｖ）である（式中、E_3、R^{e1}、$R^{e1'}$、及びR^{e2}が本明細書に記載の値を有し、破線が単結合または二重結合を示す）。一部の実施形態では、R^eは（ｂ－ｖ）である（式中、E_3'、R^{e1}、$R^{e1'}$、及びR^{e2}が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、R^eは（ｂ－ｖｉ）である（式中、R^{e1}、$R^{e1'}$、及びR^{e2}が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、E_1は、ＮまたはＣ（Ｈ）である。一部の実施形態では、E_2は、Ｏ、Ｓ、またはCH_2である。一部の実施形態では、E_3は、Ｏ、Ｓ、Ｎ（R^{e3}）、またはＣ（Ｈ）（R^{e3}）であり、R^{e3}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、E_3'は、Ｏ、Ｎ（R^{e3}）、またはＣ（Ｈ）（R^{e3}）であり、R^{e3}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{e1}及び$R^{e1'}$はそれぞれ独立して、水素またはフルオロである。一部の実施形態では、R^{e2}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、R^{e3}は、水素またはメチルである。

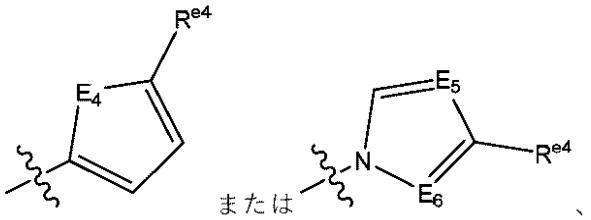
【０１３２】

一部の実施形態では、R^eは、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している６員アリールまたは５～６員ヘテロアリールであり、R^e環（複数可）は、任意に置換されている。一部の実施形態では、R^eは、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している６員アリールまたは５～６員ヘテロアリールであり、R^e環（複数可）は、独立して存在するｎ個のR^2で任意に置換されており、ｎ及びR^2は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^eは、第２の６員アリール、５～６員ヘテロアリール、３～７員脂環族、または４～７員ヘテロシクリルに任意で縮合している６員アリールまたは５～６員ヘテロアリールであり、R^e環（複数可）は、独立して存在する１～３のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－CH_2－ＯR^{z7}、－CH_2ＮR^{z7}、または３～６員脂環族もしくは４～６員ヘテロシクリルで任意に置換されており、各R^{z7}は独立して、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^eは、独立して存在する１～３のクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、シアノ、シクロプロピル、CF_3、－ＯＣH_3、－ＯＣH_2ＣH_3、または－Ｃ≡ＣＨで任意に置換されている６員アリールまたは５～６員ヘテロアリールである。

【０１３３】

一部の実施形態では、R^eは、

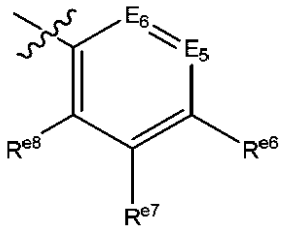
【化４２】



（ｂ－ｖｉｉ）　（ｂ－ｖｉｉｉ）

である(式中、E_4、E_5、E_6、及びR^{e4}は、本明細書に記載の値を有する)。一部の実施形態では、R^eは（ｂ－ｖｉｉ）である(式中、E_4及びR^{e4}が本明細書に記載の値を有する)。一部の実施形態では、R^eは（ｂ－ｖｉｉｉ）である（式中、E_5、E_6、及びR^{e4}が本明細書に記載の値を有する）。一部の実施形態では、R^eは、

【化４３】



（ｂ－ｉｘ）

である（式中、E_5、E_6、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}は、本明細書に記載の値を有する）。

【０１３４】

一部の実施形態では、E_4は、Ｓ、Ｏ、またはＮ（R^{n4}）であり、R^{n4}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、E_4は、ＳまたはＯである。一部の実施形態では、E_4は、Ｓである。一部の実施形態では、E_4は、Ｏである。

【０１３５】

一部の実施形態では、R^{e4}は、水素、メチル、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、または－CF_3である。一部の実施形態では、R^{e4}は、水素、メチル、クロロ、フルオロ、シアノ、または－CF_3である。一部の実施形態では、R^{e4}は、水素、メチル、クロロ、またはフルオロである。一部の実施形態では、R^{e4}は、水素またはメチルである。一部の実施形態では、R^{e4}は、水素である。

【０１３６】

一部の実施形態では、E_5は、ＮまたはＣ（R^{e5}）であり、R^{e5}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、E_5は、Ｃ（R^{e5}）であり、R^{e5}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、E_5は、ＮまたはＣ（Ｈ）である。一部の実施形態では、E_5は、Ｃ（Ｈ）である。一部の実施形態では、E_5は、Ｎである。

【０１３７】

一部の実施形態では、R^{e5}は、水素、ハロゲン、メチル、－SCH_3、－OCH_3、－CF_3、－OCF_3、－OCF_2H、または－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、R^{e5}は、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、－CF_3、または－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、R^{e5}は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、R^{e5}は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e5}は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e5}は、水素である。

【０１３８】

一部の実施形態では、E_6は、ＮまたはＣ（Ｈ）である。一部の実施形態では、E_6は、Ｎである。一部の実施形態では、E_6は、Ｃ（Ｈ）である。

【０１３９】

一部の実施形態では、R^{e6}は、水素、ハロゲン、メチル、－SCH_3、－OCH_3、－CF_3、－OCF_3、－OCF_2H、または－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、R^{e6}は、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、－CF_3、または－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、R^{e6}は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、R^{e6}は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e6}は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e6}は、水素である。

【０１４０】

一部の実施形態では、R^{e7}は、水素、ハロゲン、メチル、－SCH_3、－OCH_3、－CF_3、－OCF_3、－OCF_2H、または－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、R^{e7}は、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、－CF_3、または－Ｃ≡ＣＨである。一部の実施形態では、R^{e7}は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、R^{e7}は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e7}は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e7}は、水素である。

【０１４１】
一部の実施形態では、R^{e8}は、水素、ハロゲン、メチル、－SCH_3、－OCH_3、－CF_3、－OCF_3、－OCF_2H、または－C≡CHである。一部の実施形態では、R^{e8}は、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、－CF_3、または－C≡CHである。一部の実施形態では、R^{e8}は、水素またはハロゲンである。一部の実施形態では、R^{e8}は、水素、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e8}は、水素、メチル、フルオロ、またはクロロである。一部の実施形態では、R^{e8}は、水素である。
【０１４２】
一部の実施形態では、R^{e5}、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、－CF_3、または－C≡CHであり、R^{e5}、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}の少なくとも１個は、水素である。一部の実施形態では、R^{e5}、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、－CF_3、または－C≡CHであり、R^{e5}、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}の少なくとも２個は、水素である。
【０１４３】
一部の実施形態では、R^{e6}は、水素、フルオロ、またはクロロであり、R^{e7}は、水素、フルオロ、またはクロロであり、R^{e8}は、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、またはシアノであり、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}の少なくとも１個は、水素である。一部の実施形態では、R^{e6}は、水素、フルオロ、またはクロロであり、R^{e7}は、水素、フルオロ、またはクロロであり、R^{e8}は、水素、ハロゲン、メチル、－OCH_3、またはシアノであり、R^{e6}、R^{e7}、及びR^{e8}の少なくとも２個は、水素である。
【０１４４】
一部の実施形態では、R^Rは、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾチアジアゾリル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、インダニル、テトラヒドロインダゾリル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジアゼピニル、オキサアゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、オキソジヒドロピリジル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、オキセタニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビシクロヘプタニル、アザビシクロオクタニル、オキサビシクロオクタニル、ビシクロノニル、ビシクロオクタニル、またはアダマンチルである。一部の実施形態では、R^Rは、フラニル、チエニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、シクロヘキシル、またはシクロヘキセニルである。
【０１４５】
一部の実施形態では、Z_2は、水素である。一部の実施形態では、Z_2は、クロロであり、Z_1は、水素、ハロゲン、メチル、またはシアノではない。
【０１４６】
一部の実施形態では、R^bは、水素であるか、またはそれが結合している酸素と一緒に、プロドラッグを形成している。一部の実施形態では、R^bは、水素または－C（Ｏ）－

R^{bx}であり、R^{bx}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{b}は、水素である。一部の実施形態では、R^{b}は、－Ｃ（Ｏ）－R^{bx}であり、R^{bx}は、本明細書に記載の値を有する。

【０１４７】

一部の実施形態では、R^{bx}は、$C_{1\sim4}$アルキル、－ＣＨ（R^{by}）－NH_2、ピロリジニル、または－L_b－OPO_3H_2であり、L_b及びR^{by}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{bx}は、－ＣＨ（R^{by}）－NH_2であり、R^{by}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{bx}は、－L_b－OPO_3H_2であり、L_bは、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、R^{bx}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。

【０１４８】

一部の実施形態では、R^{by}は、ヒドロキシル、フェニル、フェノリル、イミダゾリル、カルボキシル、アミノ、グアニジノ、－SCH_3、－Ｃ（Ｏ）NH_2、またはインドリルで任意に置換されている$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{by}は、ヒドロキシル、フェニル、カルボキシル、アミノ、または－Ｃ（Ｏ）NH_2で任意に置換されている$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{by}は、$C_{1\sim4}$アルキルである。一部の実施形態では、R^{by}は、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、またはイソブチルである。一部の実施形態では、R^{by}は、メチル、エチル、イソプロピル、またはイソブチルである。一部の実施形態では、R^{by}は、メチルである。一部の実施形態では、R^{by}は、エチルである。一部の実施形態では、R^{by}は、イソプロピルである。一部の実施形態では、R^{by}は、イソブチルである。

【０１４９】

一部の実施形態では、L_bは、$C_{1\sim4}$アルキレンまたは－（CH_2）$_{n1}$－フェニレン－（CH_2）$_{n2}$－から選択される二価リンカーであり、ｎ１は、０または１であり、ｎ２は、１または２である。一部の実施形態では、L_bは、$C_{1\sim4}$アルキレンである。一部の実施形態では、L_bは、$C_{1\sim4}$メチレンである。一部の実施形態では、L_bは、$C_{1\sim4}$エチレンである。一部の実施形態では、L_bは、－（CH_2）$_{n1}$－フェニレン－（CH_2）$_{n2}$－であり、ｎ１は、０または１であり、ｎ２は、１または２である。一部の実施形態では、L_bは、－フェニレン－（CH_2）$_{n2}$－であり、ｎ２は、１または２である。一部の実施形態では、L_bは、－CH_2－フェニレン－（CH_2）$_{n2}$－であり、ｎ２は、１または２である。一部の実施形態では、L_bは、－（CH_2）$_{n1}$－フェニレン－CH_2－であり、ｎ１は、０または１である。一部の実施形態では、L_bは、－（CH_2）$_{n1}$－フェニレン－（CH_2）$_{n2}$－であり、ｎ１は、０または１であり、ｎ２は、２である。

【０１５０】

一部の実施形態では、下記の少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、またはすべてが当てはまる：Ｙは、－Ｏ－である、R^{a}は、ヒドロキシルである、R^{a}’は、水素である、R^{c}は、水素である、X_1は、Ｎである、R^{d}は、水素である、またはX_3は、Ｃ（Ｈ）である。一部の実施形態では、下記の少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、またはすべてが当てはまる：Ｙは、－Ｏ－である、R^{a}は、水素である、R^{a}’は、水素である、R^{c}は、水素である、X_1は、Ｎである、R^{d}は、水素である、またはX_3は、Ｃ（Ｈ）である。

【０１５１】

一部の実施形態では、ｎは、１～５である。一部の実施形態では、ｎは、１～４である。一部の実施形態では、ｎは、１～３である。一部の実施形態では、ｎは、１～２である。一部の実施形態では、ｎは、１である。

【０１５２】

一部の実施形態では、存在するR^{2}はそれぞれ独立して、－R^{2a}、－T_3－R^{2d}、－T_3－R^{2a}、または－V_2－T_3－R^{2d}であり、R^{2a}、T_3、R^{2d}、V_2、及

びT$_3$は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在するR^{2}はそれぞれ独立して、－R^{2a}またはT$_3$－R^{2a}であり、R^{2a}及びT$_3$は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在するR^{2}はそれぞれ独立して、－R^{2a}であり、R^{2a}は、本明細書に記載の値を有する。一部の実施形態では、存在するR^{2}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－R^{2c}、－N（R^{2b}）$_2$、－OR^{2b}、－SR^{2c}、C$_{1\sim6}$脂肪族、またはC$_{1\sim6}$フルオロ脂肪族であり、R^{2b}及びR^{2c}は、本明細書に記載の値を有する。

【０１５３】

一部の実施形態では、存在するR^{2a}はそれぞれ独立して、ハロゲン、－CN、－NO$_2$、－R^{2c}、－N（R^{2b}）$_2$、－OR^{2b}、－SR^{2c}、－S（O）R^{2c}、－S（O）$_2$R^{2c}、－C（O）R^{2b}、－C（O）OR^{2b}、－C（O）N（R^{2b}）$_2$、－S（O）$_2$N（R^{2b}）$_2$、－OC（O）N（R^{2b}）$_2$、－N（R^{2e}）C（O）R^{2b}、－N（R^{2e}）SO$_2$R^{2c}、－N（R^{2e}）C（O）OR^{2b}、－N（R^{2e}）C（O）N（R^{2b}）$_2$、－N（R^{2e}）SO$_2$N（R^{2b}）$_2$、もしくは－Si（R^{2c}）$_3$、またはC$_{1\sim6}$脂肪族もしくはC$_{1\sim6}$ハロ脂肪族であり、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2e}は、本明細書に記載の値を有する。

【０１５４】

一部の実施形態では、存在するR^{2b}はそれぞれ独立して、水素、またはC$_{1\sim6}$脂肪族、C$_{1\sim6}$ハロ脂肪族、３～１０員脂環族、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５のヘテロ原子を有する４～１０員ヘテロシクリル、６～１０員アリール、もしくは窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５のヘテロ原子を有する５～１０員ヘテロアリールから選択される基であるか、または存在する２つのR^{2b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、窒素、酸素、及び硫黄から選択される０～１の追加のヘテロ原子を有する４～７員ヘテロシクリルを形成している。

【０１５５】

一部の実施形態では、存在するR^{2c}はそれぞれ独立して、C$_1$～C$_6$脂肪族、C$_1$～C$_6$ハロ脂肪族、３～１０員脂環族、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５のヘテロ原子を有する４～１０員ヘテロシクリル、６～１０員アリール、または窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５のヘテロ原子を有する５～１０員ヘテロアリールから選択される基である。

【０１５６】

一部の実施形態では、存在するR^{2d}はそれぞれ独立して、水素、または３～１０員脂環族、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５のヘテロ原子を有する４～１０員ヘテロシクリル、６～１０員アリール、もしくは窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１～５のヘテロ原子を有する５～１０員ヘテロアリールから選択される基である。

【０１５７】

一部の実施形態では、存在するR^{2e}はそれぞれ独立して、水素またはC$_{1\sim6}$脂肪族基である。

【０１５８】

一部の実施形態では、存在するV$_2$はそれぞれ独立して、－N（R^{2e}）－、－O－、－S－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－C（O）－、－C（O）O－、－C（O）N（R^{2e}）－、－S（O）$_2$N（R^{2e}）－、－OC（O）N（R^{2e}）－、－N（R^{2e}）C（O）－、－N（R^{2e}）SO$_2$－、－N（R^{2e}）C（O）O－、－N（R^{2e}）C（O）N（R^{2e}）－、－N（R^{2e}）SO$_2$N（R^{2e}）－、－OC（O）－、または－C（O）N（R^{2e}）－O－であり、R^{2e}は、本明細書に記載の値を有する。

【０１５９】

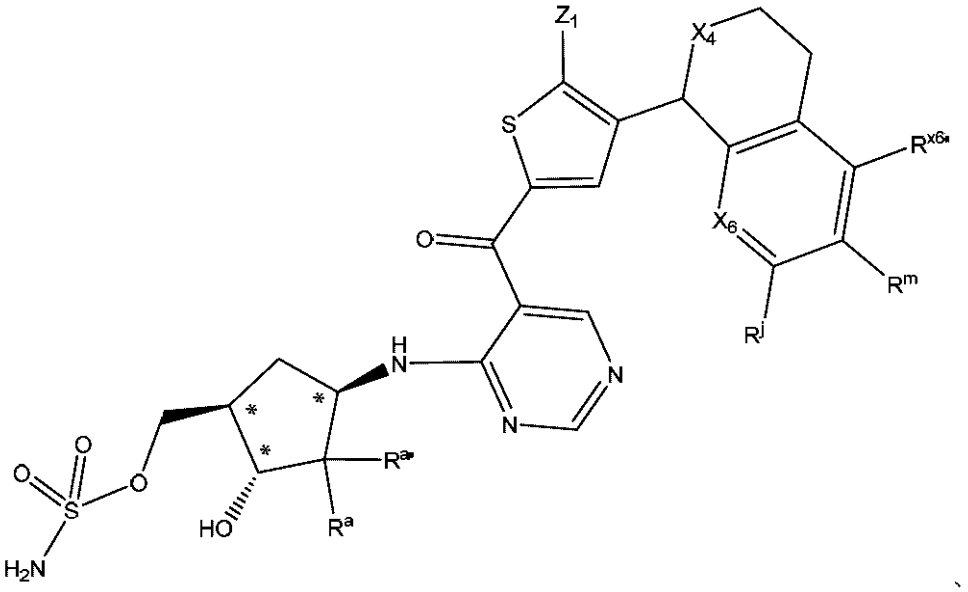
一部の実施形態では、存在するT$_3$はそれぞれ、C$_{1\sim6}$アルキレン鎖であり、そのアルキレン鎖は、－N（R^4）－、－O－、－S－、－S（O）－、－S（O）$_2$－、－C（O）－、－C（O）O－、－C（O）N（R^4）－、－S（O）$_2$N（R^4）－、－O

Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）ＳＯ$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－、－Ｎ（Ｒ^{4}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{4}）－、－ＯＣ（Ｏ）－、または－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{4}）－Ｏ－によって任意に中断されているか、またはＴ$_{3}$またはその部分は、３～７員脂環族または４～７員ヘテロシクリルの部分を任意に形成しており、Ｒ^{4}は、水素または、Ｃ$_{1～4}$脂肪族基である。

【０１６０】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（Ｘ－ａ）：

【化４４】



（Ｘ－ａ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、

アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、

Ｒ^{a}は、水素であり、Ｒ^{a}’は、水素であり、Ｒ^{a}は、水素であり、Ｒ^{a}’は、フルオロであり、Ｒ^{a}は、フルオロであり、かつＲ^{a}’は、フルオロであるか、またはＲ^{a}は、ＯＨであり、かつＲ^{a}’は、水素であり、

Ｚ$_{1}$は、水素、ハロゲン、シアノ、Ｒ^{z3}、－Ｓ－Ｒ^{z3}、－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{z3}、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{z3}であり、

Ｒ^{z3}は、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、またはＣ$_{1～4}$脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される１個または複数個のＲ^{z4}で置換されていてよく、

Ｒ^{z4}は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、Ｃ$_{1～4}$フルオロ脂肪族、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{z5}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z6}、－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{z5}、５－もしくは６員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される１個もしくは複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、

各Ｒ^{z5}は独立して、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり、

Ｒ^{z6}は、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり、

Ｘ$_{4}$は、ＯまたはＮ（Ｒ^{n4}）であり、

Ｒ^{n4}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであり、

Ｘ$_{6}$は、ＮまたはＣ（Ｒ^{x6}）であり、

Ｒ^{x6}、Ｒ^{x6}’、Ｒ^{j}及びＲ^{m}のそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、Ｃ$_{1～4}$フルオロ脂肪族、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{z7}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{z7}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{z7}）

$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{z7}）$_2$、－ＣＨ$_2$－ＯＲ^{z7}、－ＣＨ$_2$ＮＲ^{z7}、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、Ｒ^{x6}、Ｒ^{x6}’、Ｒ^{j}、及びＲ^{m}の少なくとも１個は、水素であり、

各Ｒ^{z7}は独立して、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである）。

【０１６１】

直前に記載した一部のそのような実施形態では、

Ｚ$_1$は、水素、ハロゲン、シアノ、または1個もしくは複数個のヒドロキシル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ^{z5}）$_2$、もしくは独立して選択されるもう１個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されているＣ$_{1～4}$脂肪族であり、

Ｘ$_4$は、ＯまたはＮ（Ｈ）であり、

Ｘ$_6$は、ＮまたはＣ（Ｈ）であり、

Ｒ^{x6}’は、水素であり、

Ｒ^{m}は、水素、フルオロ、またはクロロであり、

Ｒ^{j}は、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、または－ＣＦ$_3$である。

【０１６２】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１６３】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［７－クロロ－１，２，３

，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
またはその薬学的に許容される塩である。

【０１６４】

一部の実施形態では、下記の化学成分を提供する：

【表Ａ－１】

Ｉ－１６ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－[(Ｓ）－（３－ブロモフェニル）(ヒドロキシ）メチル]－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル]アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－［(Ｒ）－（３－ブロモフェニル）(ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－１８ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－[(Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル]－５－クロロ－２－チエニル｝カル

【表Ａ－２】

	ボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２４８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２４ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５

【表Ａ－３】

	－（{４－［(Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５１ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－［(１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－［(１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５２ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－［(１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－［(１Ｓ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５３ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{５－クロロ－４－［(８Ｓ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマートまたは[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{５－クロロ－４－［(８Ｒ）－２－ク

【表Ａ－４】

	ロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５４ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５７ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２

【表Ａ－５】

	－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２５９ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２６１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］

【表Ａ－６】

	アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２６３ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２６４ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２６６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２６８ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝

【表Ａ－７】

	カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２６９ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（７Ｓ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（７Ｒ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２７０ｂ	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマートまたは｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート、
Ｉ－２７１ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，

【表Ａ－８】

	２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛[５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２７７ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（｛４－［（１Ｒ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（｛４－［（１Ｓ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２８２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－２８５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（｛４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，

【表Ａ－９】

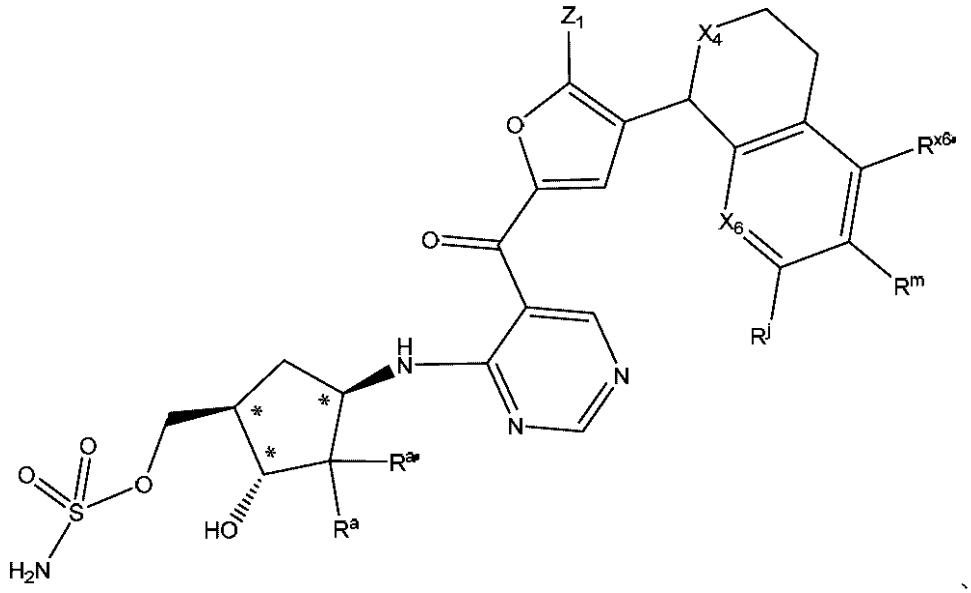
	４Ｒ）－４－｛[５－（{４－[(８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－６ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－[(Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{４－[(Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、
Ｉ－９ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{５－クロロ－４－[(Ｒ）－（３－クロロフェニル）(ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{５－クロロ－４－［(Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート、

またはその薬学的に許容される塩。

【０１６５】

一部の実施形態では、式（Ｉ）の化学成分は、式（Ｘ－ｂ）：

【化４５】



（Ｘ－ｂ）

またはその薬学的に許容される塩によって表される（式中、

アステリスクを付された位置に示されている立体化学的配置は、絶対立体化学を示し、

R^aは、水素であり、かつ$R^{a'}$は、水素であり、R^aは、水素であり、かつ$R^{a'}$は、フルオロであり、R^aは、フルオロであり、かつ$R^{a'}$は、フルオロであるか、またはR^aは、ＯＨであり、かつ$R^{a'}$は、水素であり、

Z_1は、水素、ハロゲン、シアノ、R^{z3}、－Ｓ－R^{z3}、－Ｓ（Ｏ）－R^{z3}、または－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^{z3}であり、

R^{z3}は、フェニル、５～７員脂環族、５～７員ヘテロシクリル、または$C_{1\sim4}$脂肪族であり、それらのいずれも、独立して選択される１個または複数個のR^{z4}で置換されていてよく、

R^{z4}は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z5}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^{z6}、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z5}$、５－もしくは６員脂環族もしくはヘテロシクリル、または独立して選択される１個または複数個のハロゲンで任意に置換されているフェニルであり、

各R^{z5}は独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、

R^{z6}は、$C_{1\sim4}$アルキルであり、

X_4は、ＯまたはＮ（R^{n4}）であり、

R^{n4}は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルであり、

X_6は、ＮまたはＣ（R^{x6}）であり、

R^{x6}、$R^{x6'}$、R^j、及びR^mのそれぞれは独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、$C_{1\sim4}$脂肪族、$C_{1\sim4}$フルオロ脂肪族、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$フルオロアルコキシ、－Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2R^{z7}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z7}）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、－ＣＨ$_2$－ＯR^{z7}、－ＣＨ$_2$Ｎ（R^{z7}）$_2$、３～６員脂環族、または４～６員ヘテロシクリルであり、R^{x6}、$R^{x6'}$、R^j、及びR^mの少なくとも１個は、水素であり、

各R^{z7}は独立して、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである）。

【０１６６】

直前に記載した一部のそのような実施形態では、

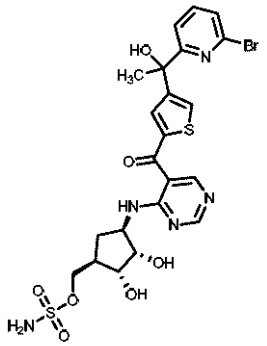
Z_1は、水素、ハロゲン、シアノ、または１個もしくは複数個のヒドロキシル、$C_{1\sim}$

$_4$アルコキシ、－Ｎ（Ｒ$^{z\ 5}$）$_2$、もしくは独立して選択されるもう１個のハロゲンで任意に置換されているフェニルで任意に置換されているＣ$_{1\sim4}$脂肪族であり、
Ｘ$_4$は、ＯまたはＮ（Ｈ）であり、
Ｘ$_6$は、ＮまたはＣ（Ｈ）であり、
Ｒ$^{x\ 6}$’は、水素であり、
Ｒ^{m}は、水素、フルオロ、またはクロロであり、
Ｒ^{j}は、メチル、エチル、イソプロピル、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、または－ＣＦ$_3$である］。

【０１６７】

式（Ｉ）の化学成分の代表的な例を、下記の表１において示す。

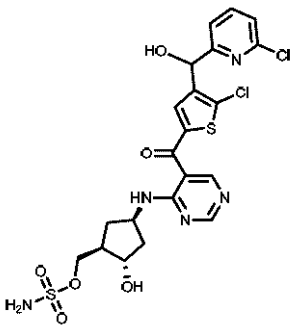
【表１－１】



Ｉ－１

Ｉ－１ａ

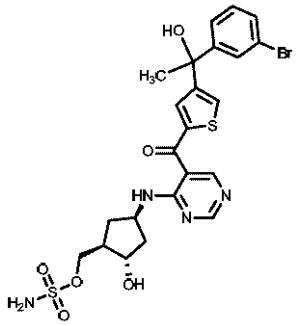
Ｉ－１ｂ



Ｉ－２

Ｉ－２ａ

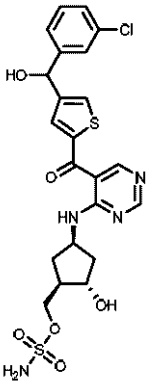
Ｉ－２ｂ



Ｉ－３

Ｉ－３ａ

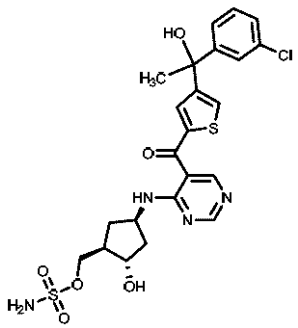
Ｉ－３ｂ

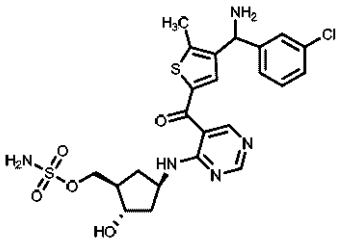


Ｉ－４

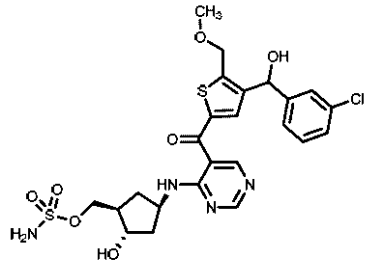
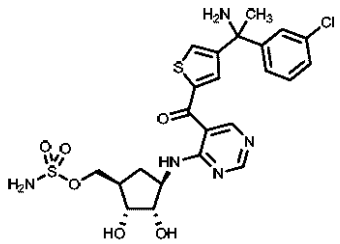
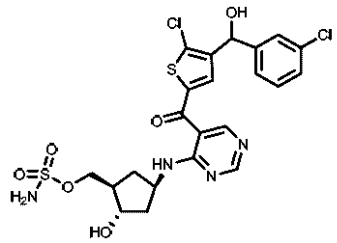
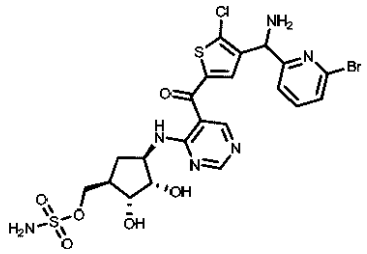
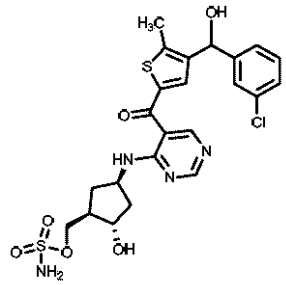
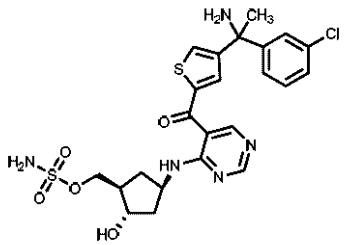
Ｉ－４ａ

Ｉ－４ｂ

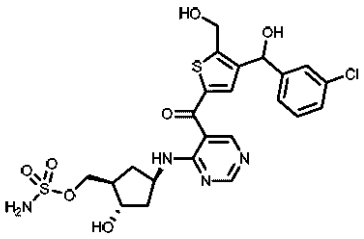




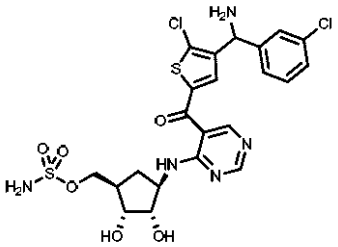
【表１－２】

Ｉ－５	Ｉ－６
Ｉ－５ａ	Ｉ－６ａ
Ｉ－５ｂ	Ｉ－６ｂ
	
Ｉ－７	Ｉ－８
Ｉ－７ａ	Ｉ－８ａ
Ｉ－７ｂ	Ｉ－８ｂ
	
Ｉ－９	Ｉ－１０
Ｉ－９ａ	Ｉ－１０ａ
Ｉ－９ｂ	Ｉ－１０ｂ
	
Ｉ－１１	Ｉ－１２
Ｉ－１１ａ	Ｉ－１２ａ
Ｉ－１１ｂ	Ｉ－１２ｂ

【表１－３】

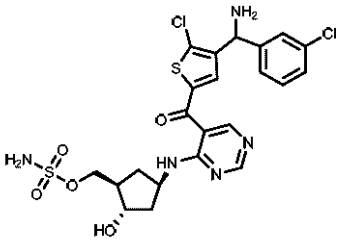


Ｉ－１３



Ｉ－１４ａ

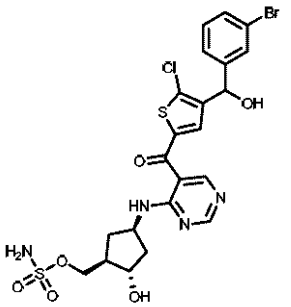
Ｉ－１４ｂ



Ｉ－１５

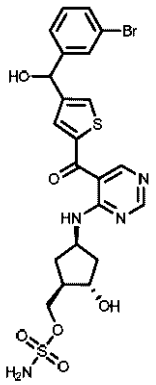
Ｉ－１５ａ

Ｉ－１５ｂ

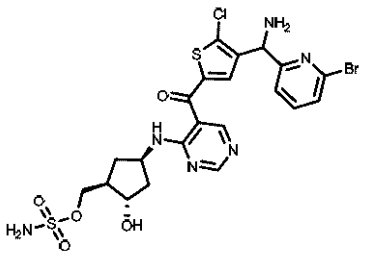


Ｉ－１６ａ

Ｉ－１６ｂ



Ｉ－１７

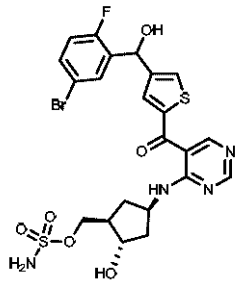


Ｉ－１８

Ｉ－１８ａ

Ｉ－１８ｂ

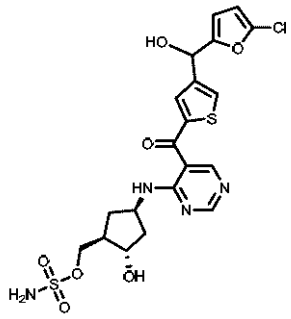
【表１－４】



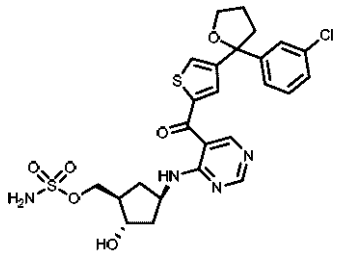
I－１９

I－１９ａ

I－１９ｂ



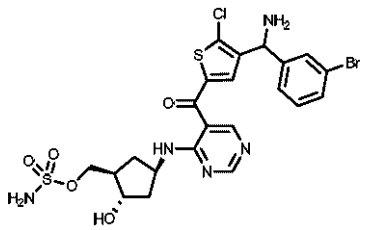
I－２１



I－２０

I－２０ａ

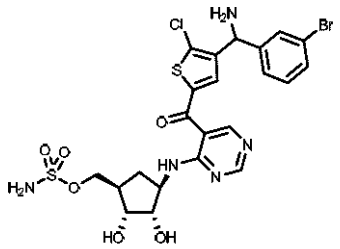
I－２０ｂ



I－２２

I－２２ａ

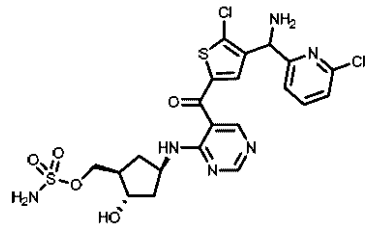
I－２２ｂ



I－２４ａ

I－２４ｂ

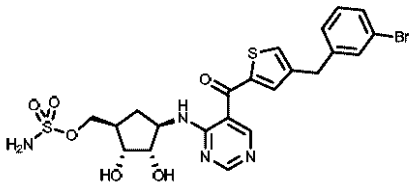
【表１－５】



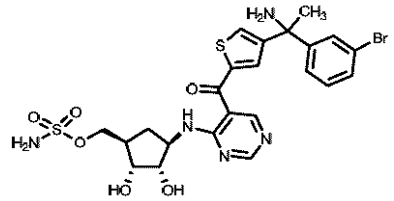
Ｉ－２５

Ｉ－２５ａ

Ｉ－２５ｂ

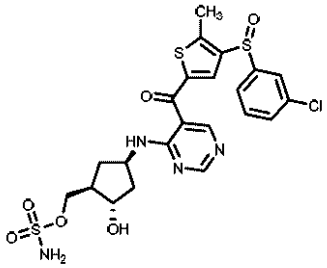


Ｉ－２６



Ｉ－２７ａ

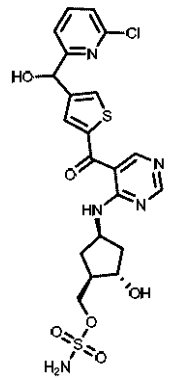
Ｉ－２７ｂ



Ｉ－２８

Ｉ－２８ａ

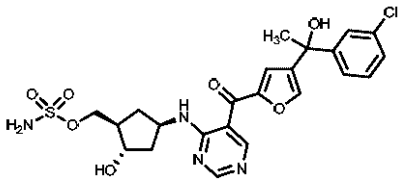
Ｉ－２８ｂ



Ｉ－２９

Ｉ－２９ａ

Ｉ－２９ｂ

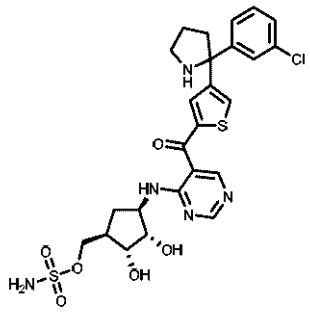


Ｉ－３０

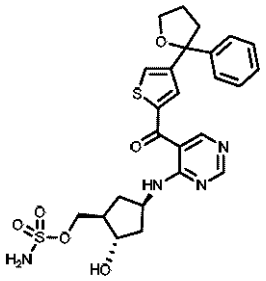
Ｉ－３０ａ

Ｉ－３０ｂ

【表１－６】



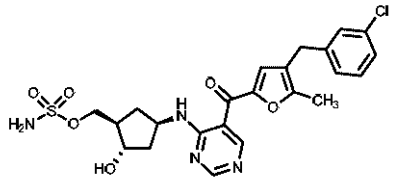
Ｉ－３１



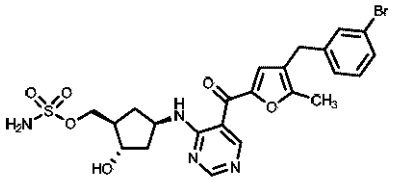
Ｉ－３２

Ｉ－３２ａ

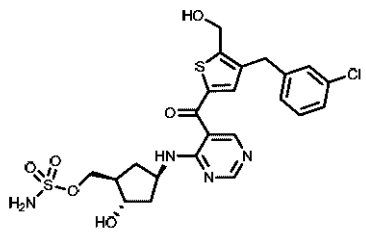
Ｉ－３２ｂ



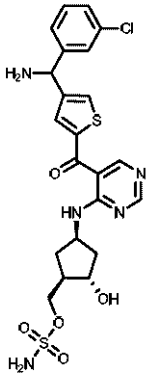
Ｉ－３３



Ｉ－３４



Ｉ－３５

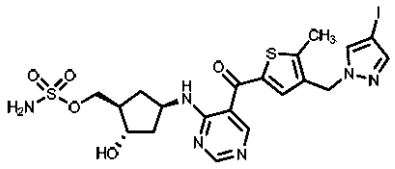


Ｉ－３６

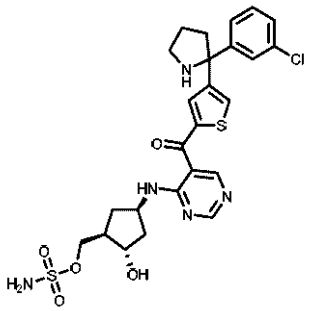
Ｉ－３６ａ

Ｉ－３６ｂ

【表１－７】



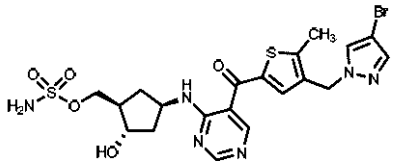
Ｉ－３７



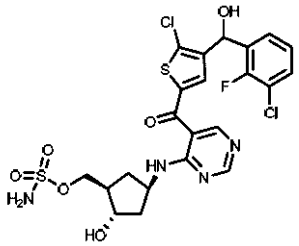
Ｉ－３８

Ｉ－３８ａ

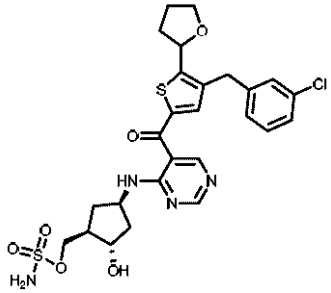
Ｉ－３８ｂ



Ｉ－３９



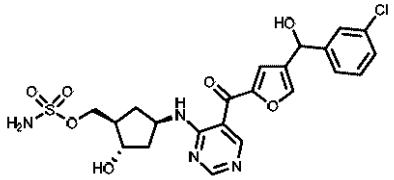
Ｉ－４０



Ｉ－４１

Ｉ－４１ａ

Ｉ－４１ｂ

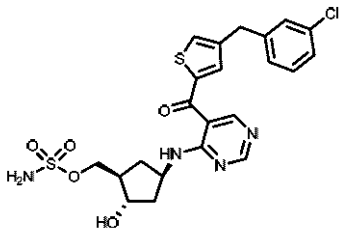


Ｉ－４２

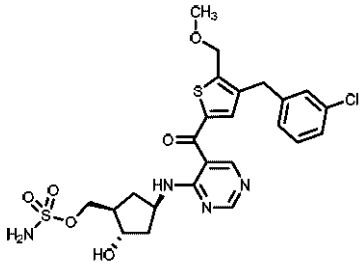
Ｉ－４２ａ

Ｉ－４２ｂ

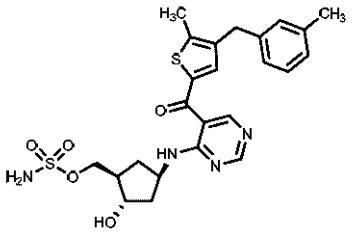
【表１－８】



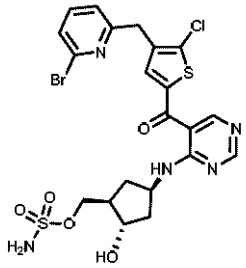
Ｉ－４３



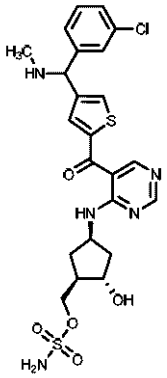
Ｉ－４４



Ｉ－４５



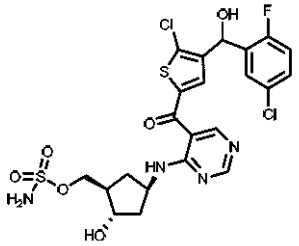
Ｉ－４６



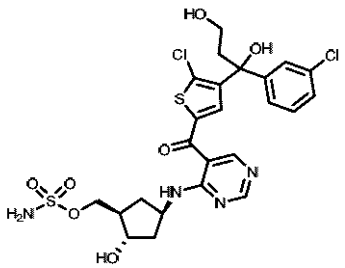
Ｉ－４７

Ｉ－４７ａ

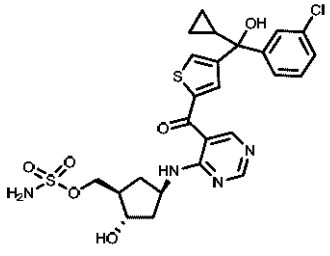
Ｉ－４７ｂ



Ｉ－４８

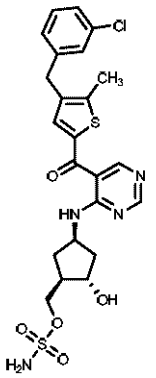


Ｉ－４９

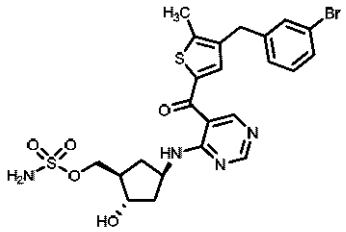


Ｉ－５０

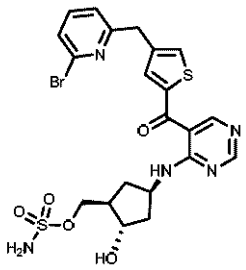
【表１－９】



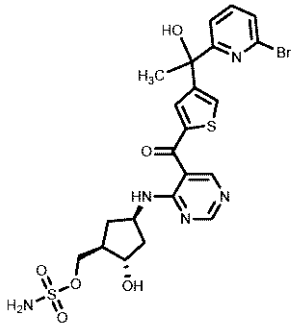
Ｉ－５１



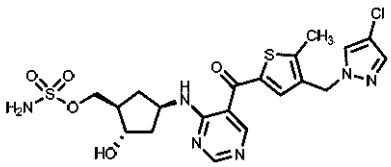
Ｉ－５２



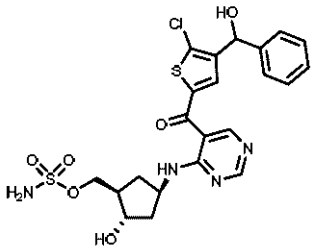
Ｉ－５３



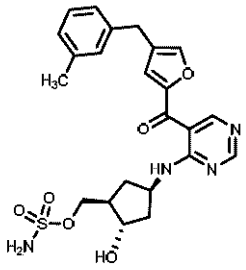
Ｉ－５４

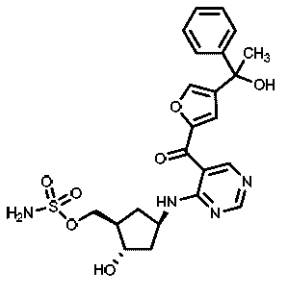


Ｉ－５５



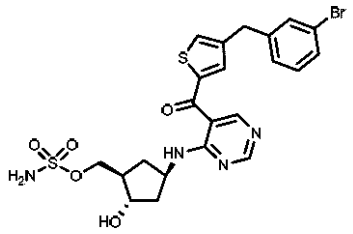
Ｉ－５６





【表１－１０】

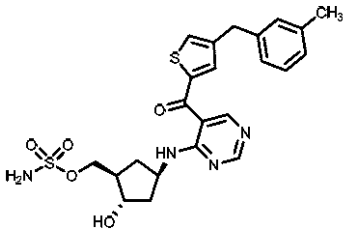
Ｉ－５７



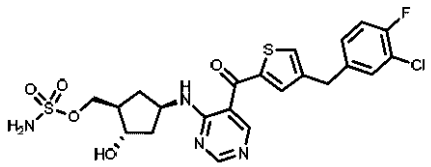
Ｉ－５８

Ｉ－５８ａ

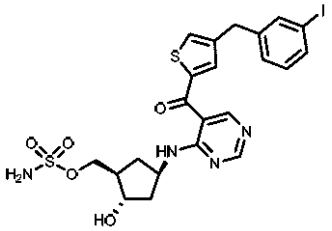
Ｉ－５８ｂ



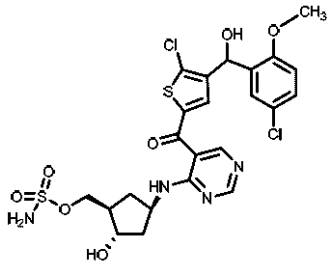
Ｉ－５９



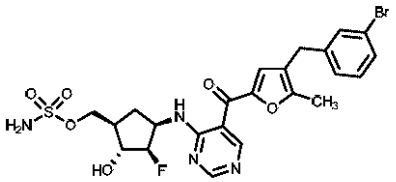
Ｉ－６０



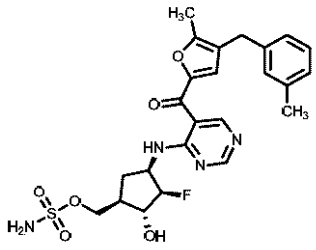
Ｉ－６１



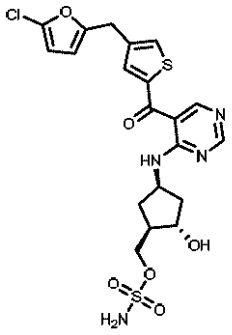
Ｉ－６２



Ｉ－６３



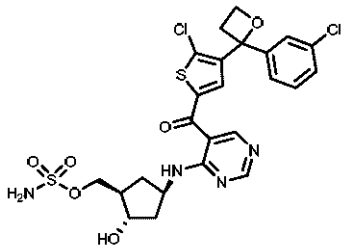
Ｉ－６４



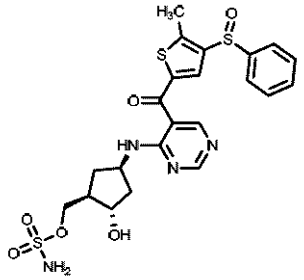
Ｉ－６５

Ｉ－６６

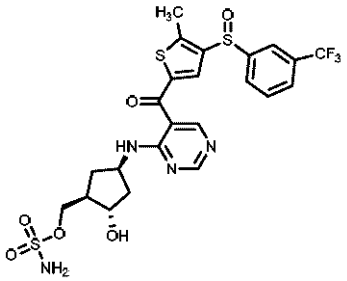
【表１－１１】



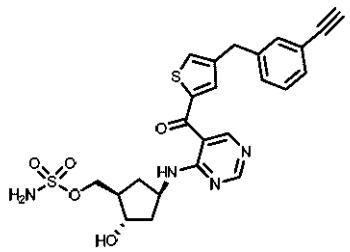
Ｉ－６７



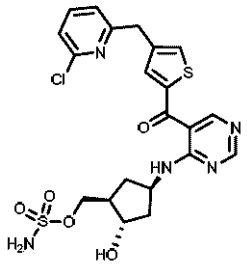
Ｉ－６８



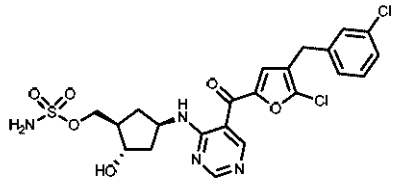
Ｉ－６９



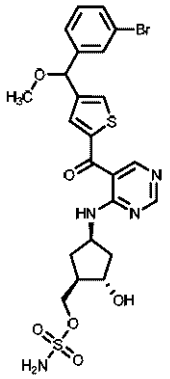
Ｉ－７０



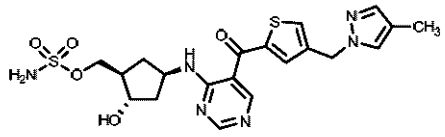
Ｉ－７１



Ｉ－７２



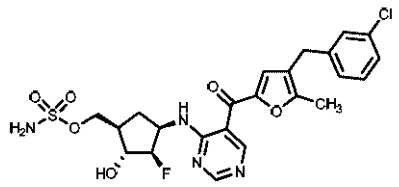
Ｉ－７３ａ



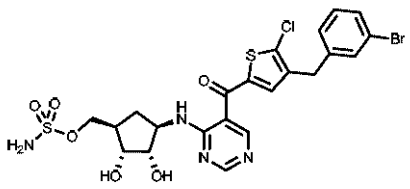
Ｉ－７４

Ｉ－７３ｂ

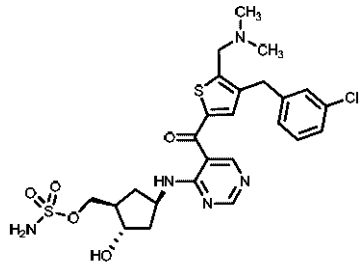
【表１－１２】



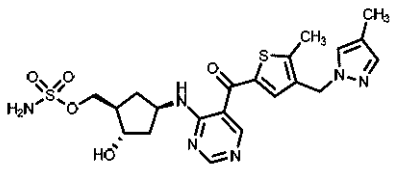
Ｉ－７５



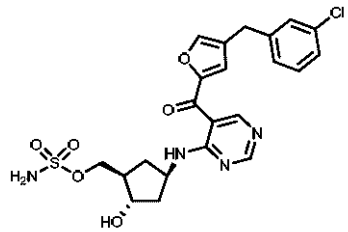
Ｉ－７６



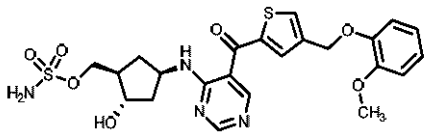
Ｉ－７７



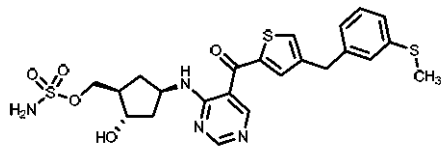
Ｉ－７８



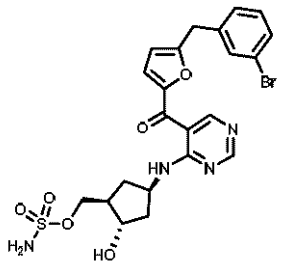
Ｉ－７９



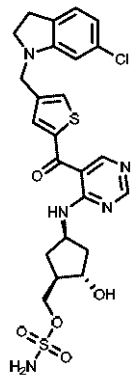
Ｉ－８０

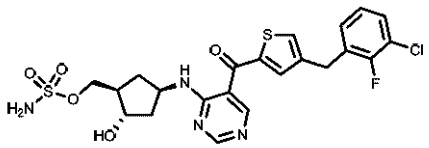


Ｉ－８１



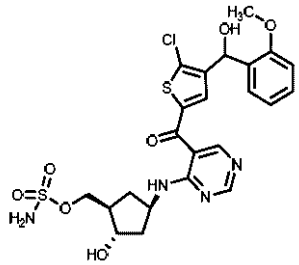
Ｉ－８２



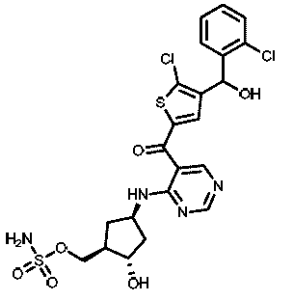


【表１－１３】

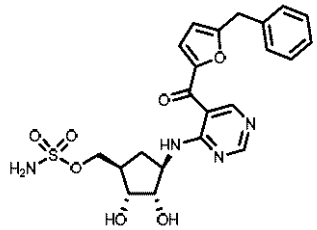
Ｉ－８３



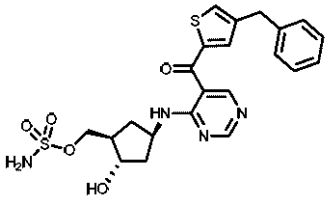
Ｉ－８４



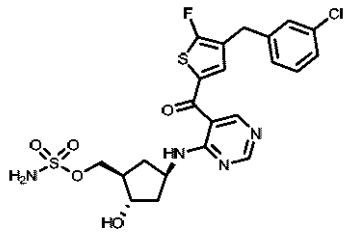
Ｉ－８５



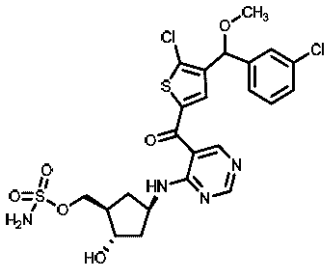
Ｉ－８６



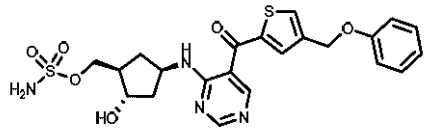
Ｉ－８７



Ｉ－８８



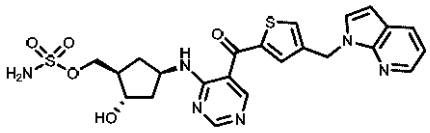
Ｉ－８９



Ｉ－９０

Ｉ－９０ａ

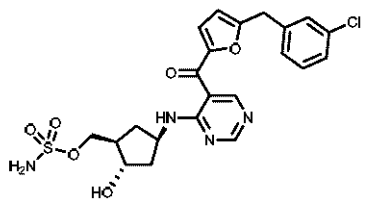
Ｉ－９０ｂ



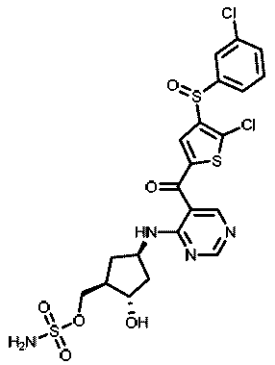
Ｉ－９１

Ｉ－９２

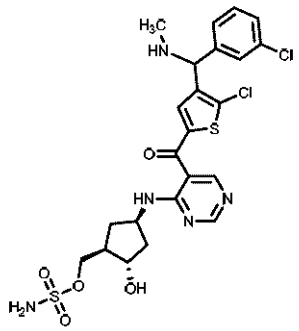
【表１－１４】



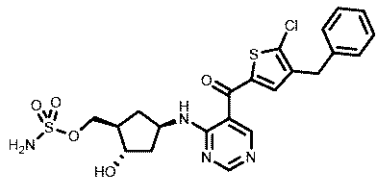
Ｉ－９３



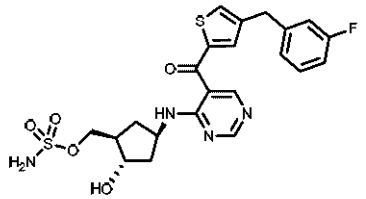
Ｉ－９４



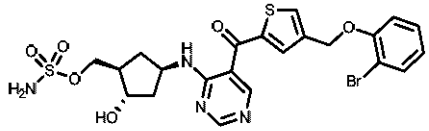
Ｉ－９５



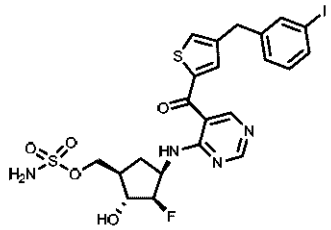
Ｉ－９６



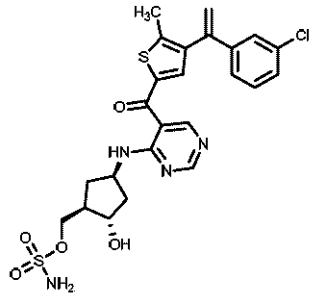
Ｉ－９７



Ｉ－９８

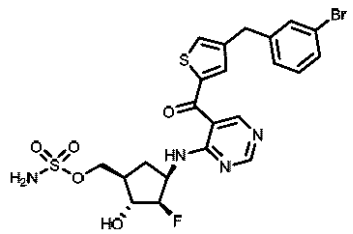


Ｉ－９９

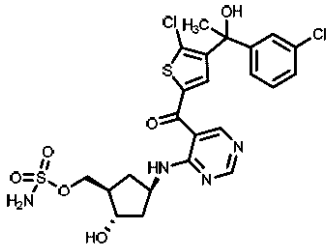


Ｉ－１００

【表１－１５】



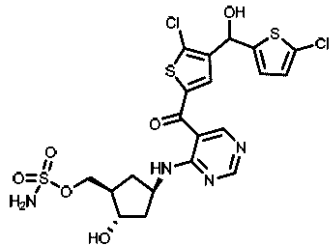
Ｉ－１０１



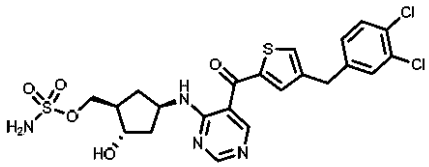
Ｉ－１０２

Ｉ－１０２ａ

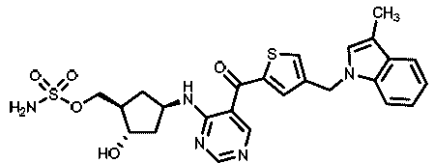
Ｉ－１０２ｂ



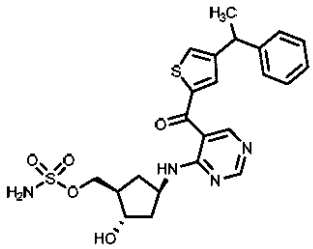
Ｉ－１０３



Ｉ－１０４



Ｉ－１０５

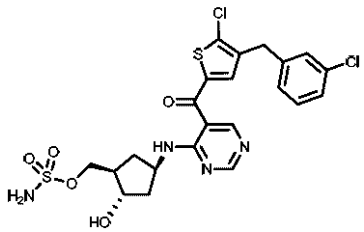


Ｉ－１０６

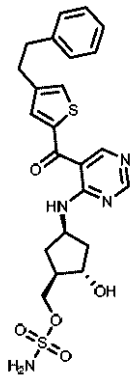
Ｉ－１０６ａ

Ｉ－１０６ｂ

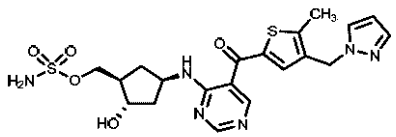
【表１－１６】



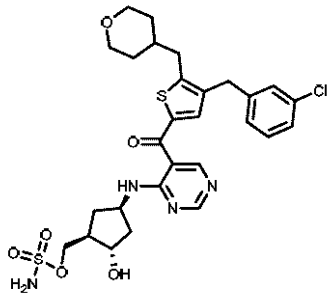
Ｉ－１０７



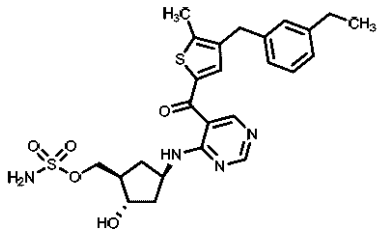
Ｉ－１０８



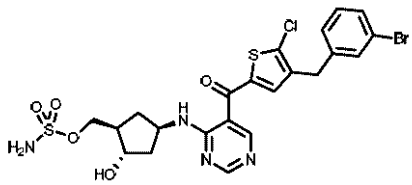
Ｉ－１０９



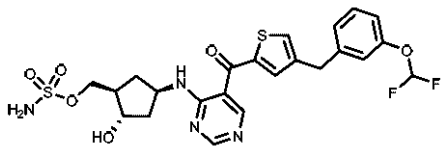
Ｉ－１１０



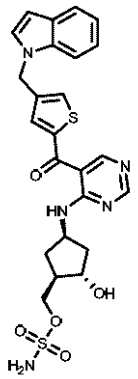
Ｉ－１１１



Ｉ－１１２

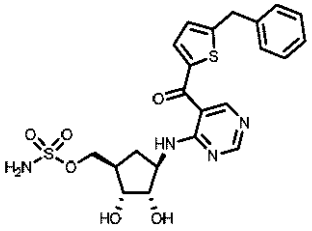


Ｉ－１１３

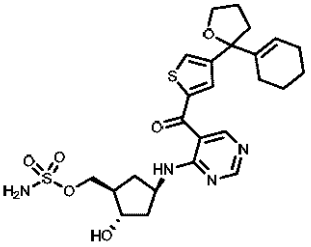


Ｉ－１１４

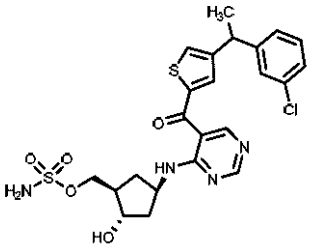
【表１－１７】



Ｉ－１１５



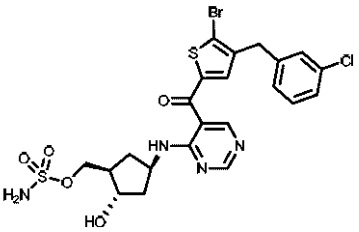
Ｉ－１１６



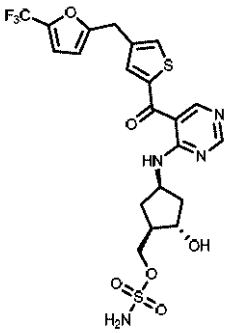
Ｉ－１１７

Ｉ－１１７ａ

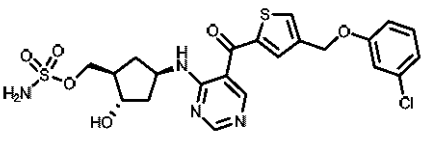
Ｉ－１１７ｂ



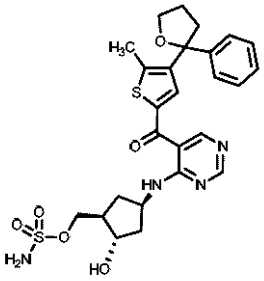
Ｉ－１１８



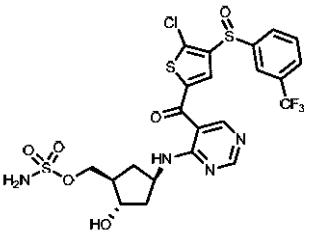
Ｉ－１１９



Ｉ－１２０

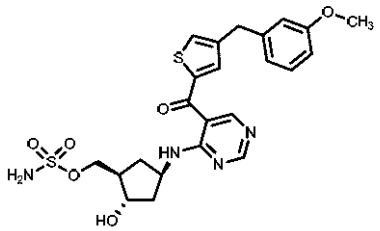


Ｉ－１２１

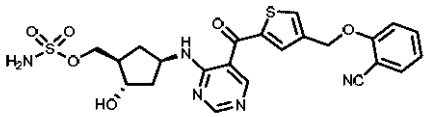


Ｉ－１２２

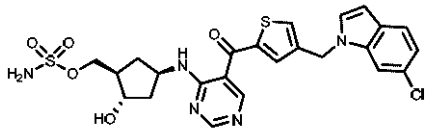
【表１－１８】



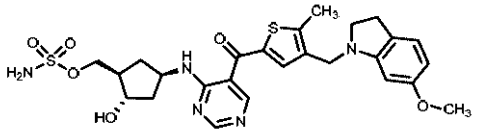
Ｉ－１２３



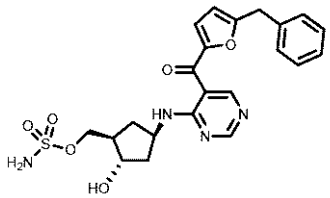
Ｉ－１２４



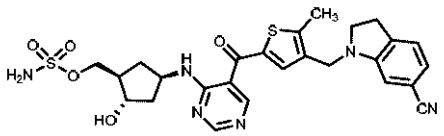
Ｉ－１２５



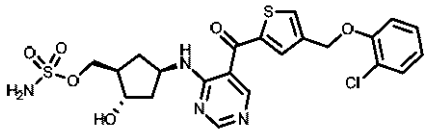
Ｉ－１２６



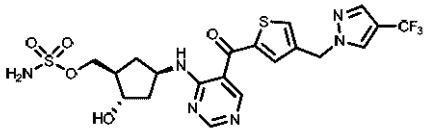
Ｉ－１２７



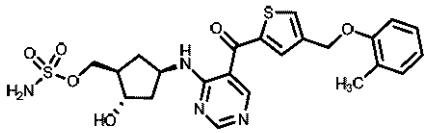
Ｉ－１２８



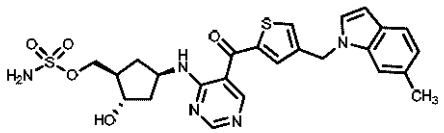
Ｉ－１２９



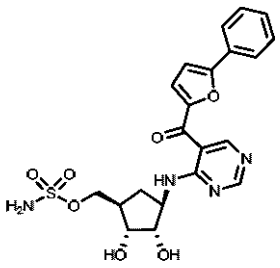
Ｉ－１３０



Ｉ－１３１

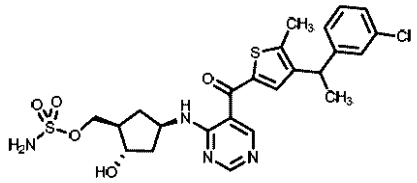


Ｉ－１３２

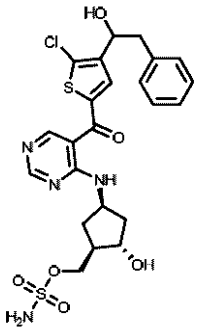


Ｉ－１３４

【表１－１９】



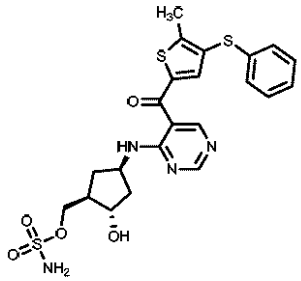
Ｉ－１３５



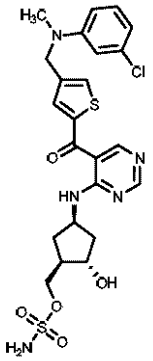
Ｉ－１３５ａ

Ｉ－１３５ｂ

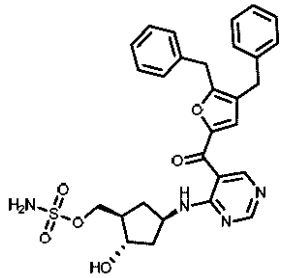
Ｉ－１３６



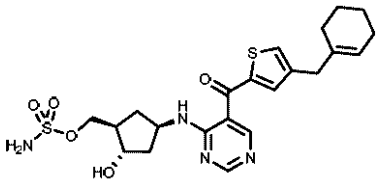
Ｉ－１３７



Ｉ－１３８

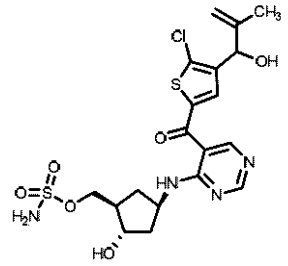


Ｉ－１３９

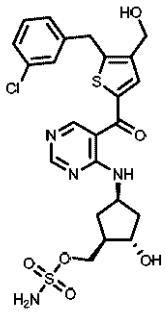


Ｉ－１４０

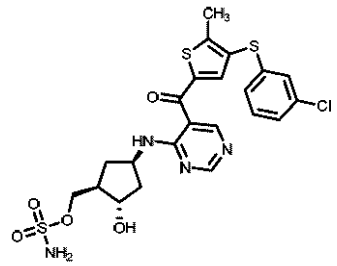
【表１－２０】



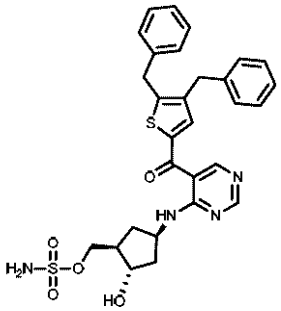
Ｉ－１４１



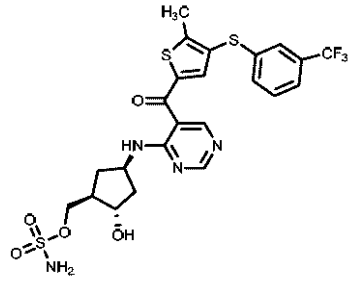
Ｉ－１４２



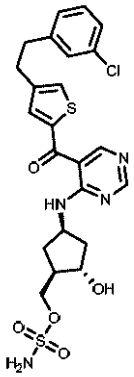
Ｉ－１４３



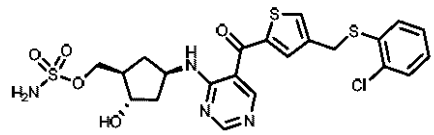
Ｉ－１４４



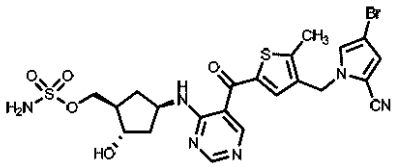
Ｉ－１４５



Ｉ－１４６

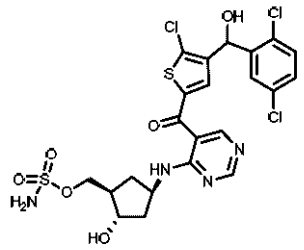


Ｉ－１４７

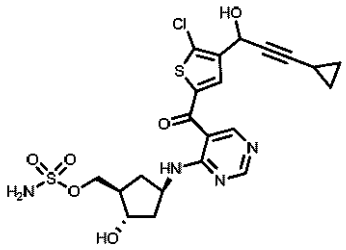


Ｉ－１４８

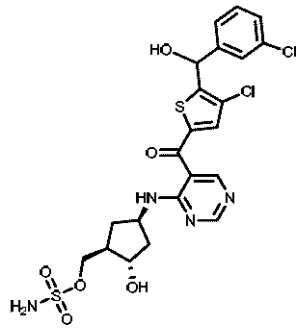
【表１－２１】



Ｉ－１４９



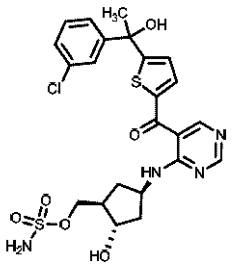
Ｉ－１５０



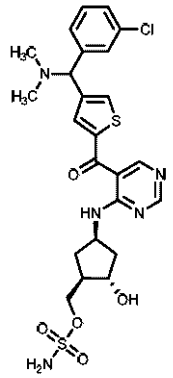
Ｉ－１５１

Ｉ－１５１ａ

Ｉ－１５１ｂ



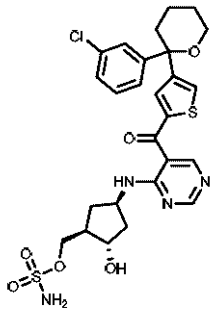
Ｉ－１５２



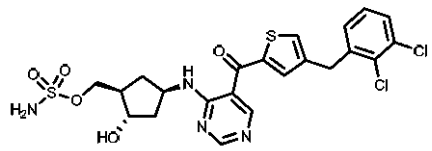
Ｉ－１５３

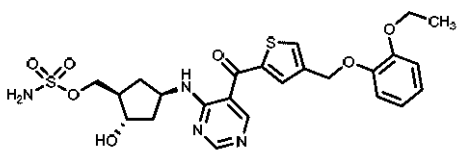
Ｉ－１５３ａ

Ｉ－１５３ｂ



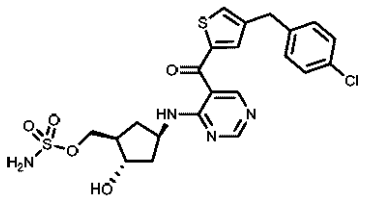
Ｉ－１５４



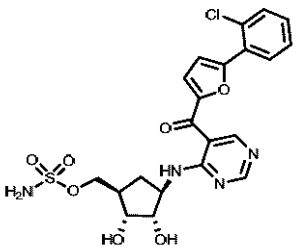


【表１－２２】

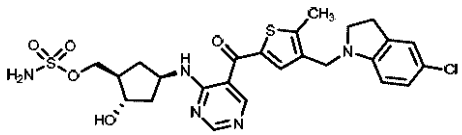
Ｉ－１５５



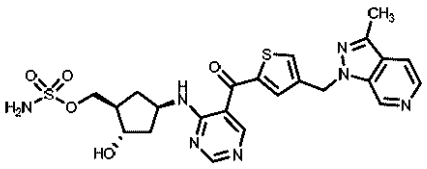
Ｉ－１５６



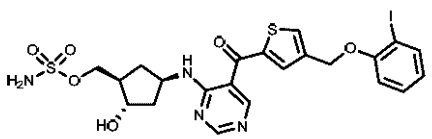
Ｉ－１５７



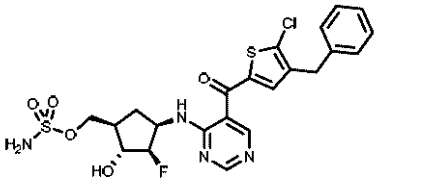
Ｉ－１５８



Ｉ－１５９



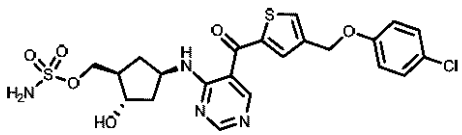
Ｉ－１６０



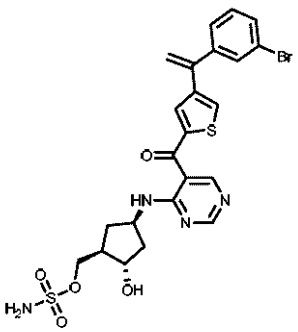
Ｉ－１６１

Ｉ－１６２

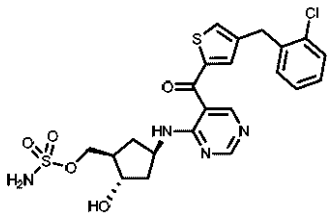
Ｉ－１６３



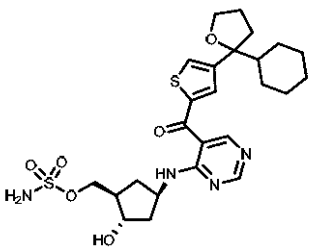
Ｉ－１６４



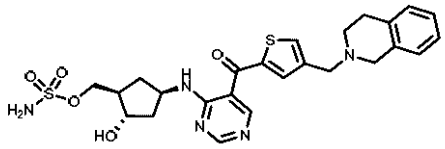
Ｉ－１６５



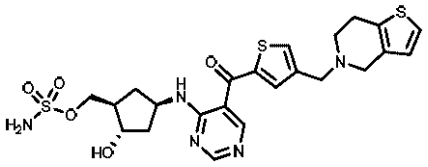
Ｉ－１６６



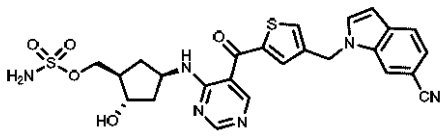
【表１－２３】



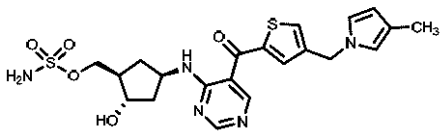
Ｉ－１６７



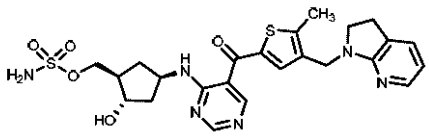
Ｉ－１６８



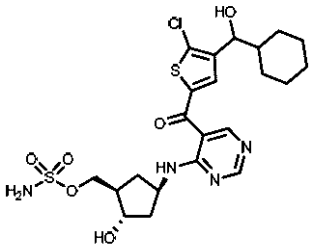
Ｉ－１６９



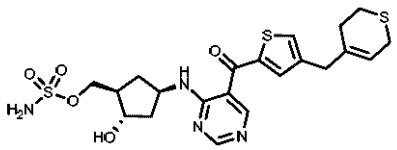
Ｉ－１７０



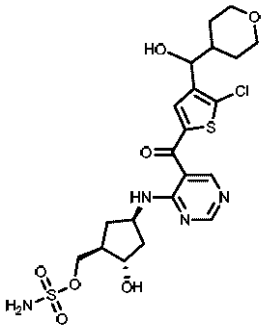
Ｉ－１７１



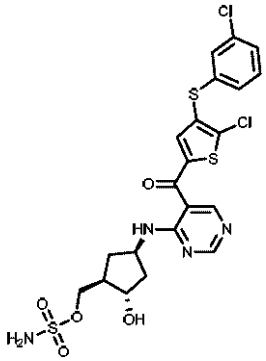
Ｉ－１７２



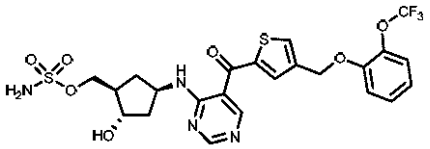
Ｉ－１７３



Ｉ－１７４

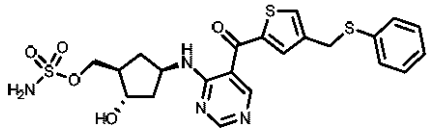


Ｉ－１７５

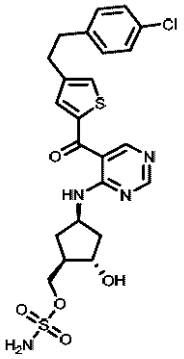


Ｉ－１７６

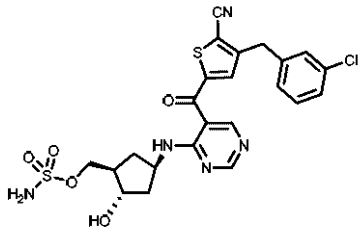
【表１－２４】



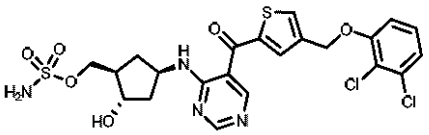
Ｉ－１７７



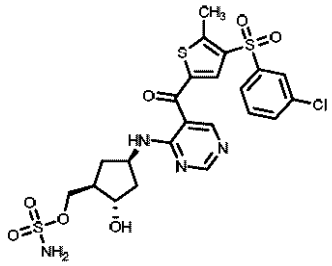
Ｉ－１７８



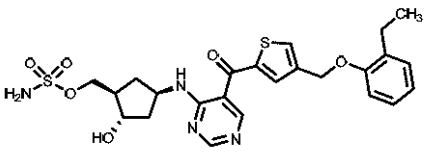
Ｉ－１７９



Ｉ－１８０

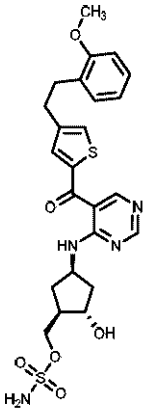


Ｉ－１８１

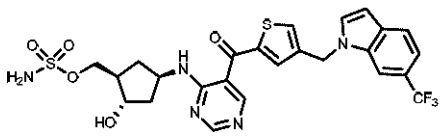


Ｉ－１８２

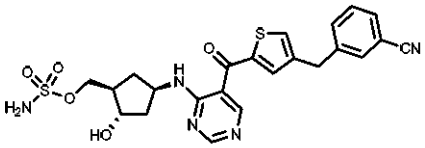
【表１－２５】



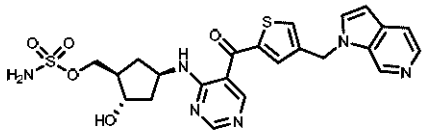
Ｉ－１８３



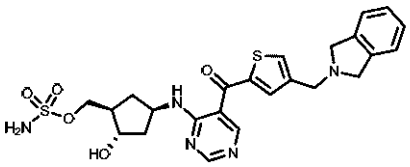
Ｉ－１８４



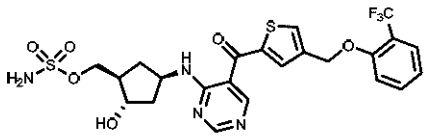
Ｉ－１８５



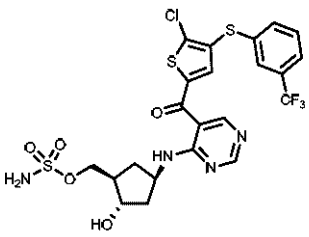
Ｉ－１８６



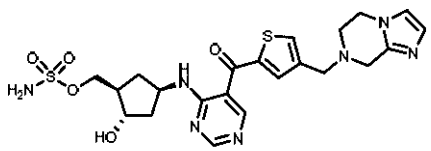
Ｉ－１８７



Ｉ－１８８

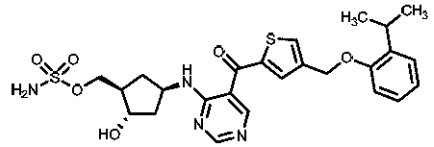


Ｉ－１８９

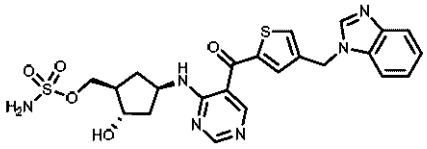


Ｉ－１９０

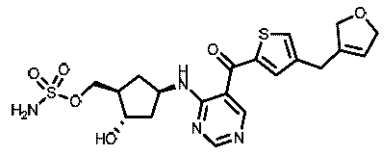
【表１－２６】



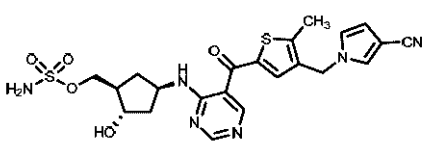
Ｉ－１９１



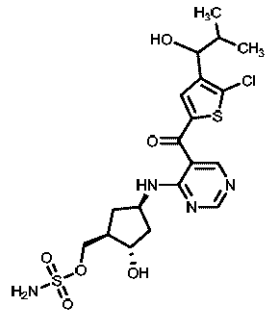
Ｉ－１９２



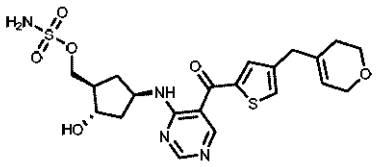
Ｉ－１９３



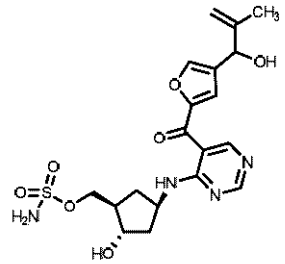
Ｉ－１９４



Ｉ－１９５

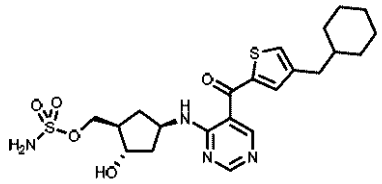


Ｉ－１９６

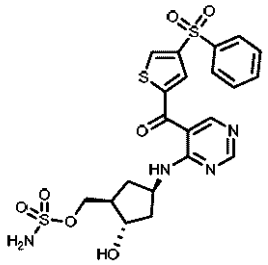


Ｉ－１９７

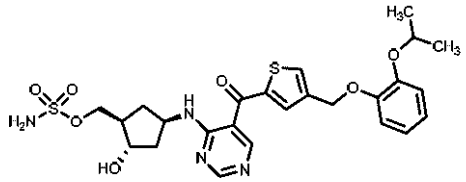
【表１－２７】



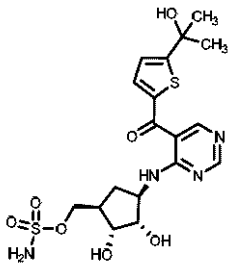
Ｉ－１９９



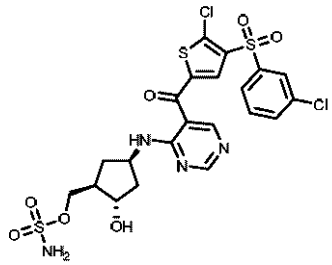
Ｉ－２００



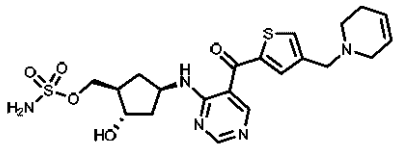
Ｉ－２０１



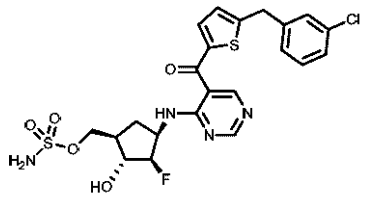
Ｉ－２０２



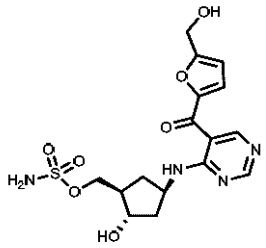
Ｉ－２０３



Ｉ－２０４

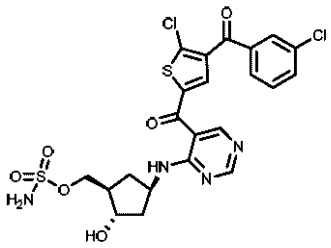


Ｉ－２０５

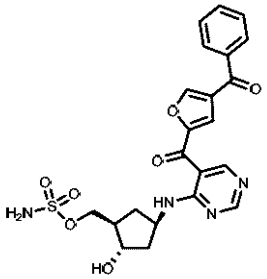


Ｉ－２０６

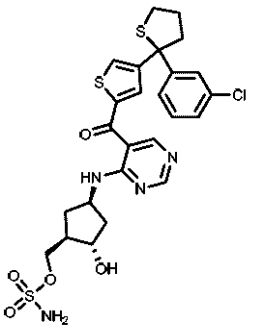
【表１－２８】



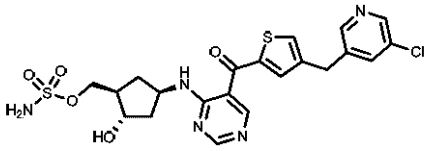
Ｉ－２０７



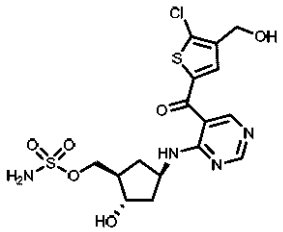
Ｉ－２０８



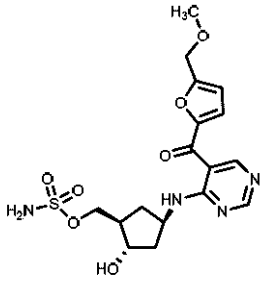
Ｉ－２０９



Ｉ－２１０

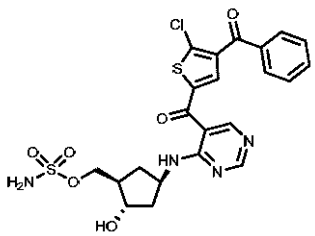


Ｉ－２１１

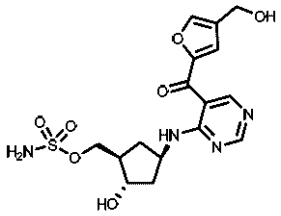


Ｉ－２１２

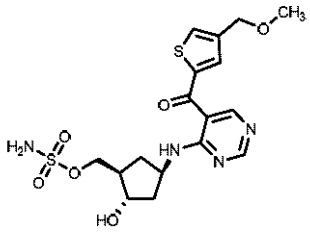
【表１－２９】



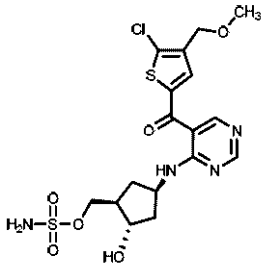
Ｉ－２１５



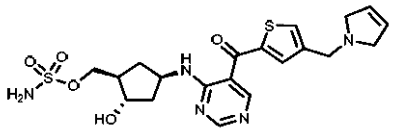
Ｉ－２１６



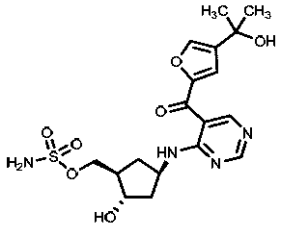
Ｉ－２１７



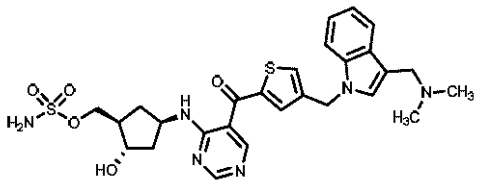
Ｉ－２１８



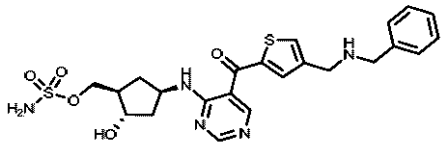
Ｉ－２１９



Ｉ－２２０

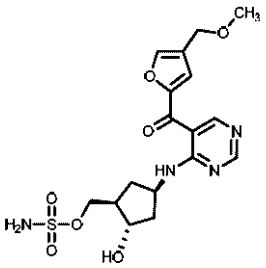


Ｉ－２２１

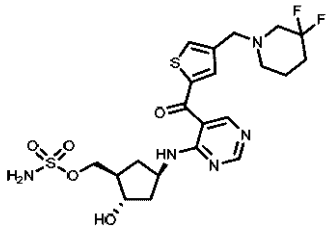


Ｉ－２２２

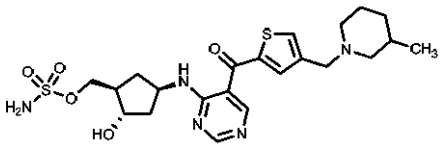
【表１－３０】



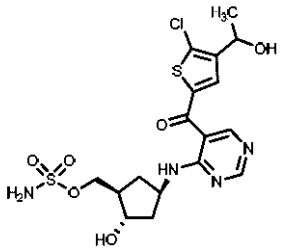
Ｉ－２２３



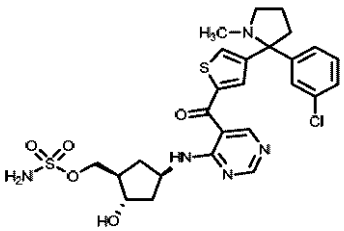
Ｉ－２２４



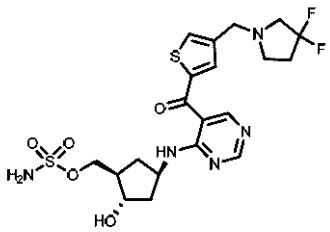
Ｉ－２２５



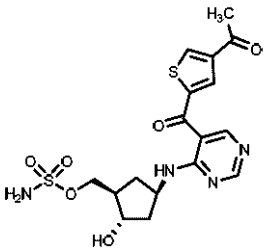
Ｉ－２２６



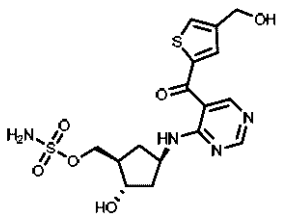
Ｉ－２２７



Ｉ－２２８

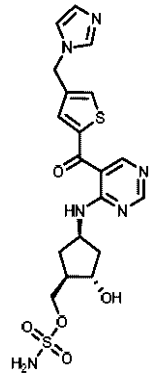


Ｉ－２２９

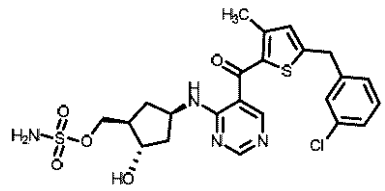


Ｉ－２３０

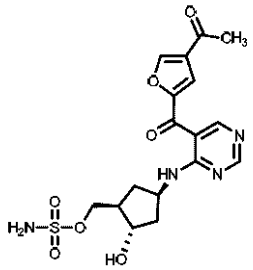
【表１－３１】



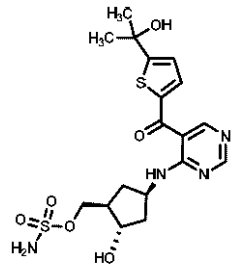
Ｉ－２３１



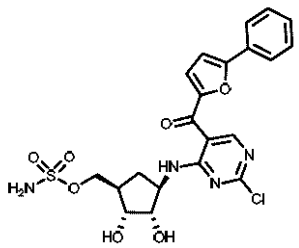
Ｉ－２３３



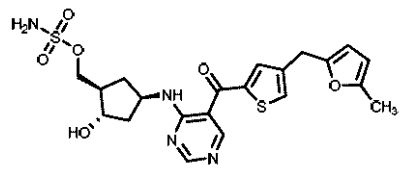
Ｉ－２３４

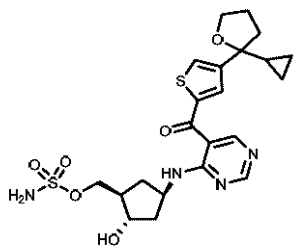


Ｉ－２３５



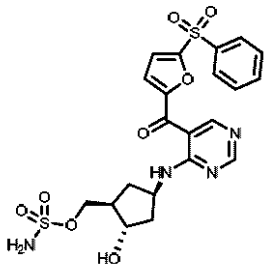
Ｉ－２３６



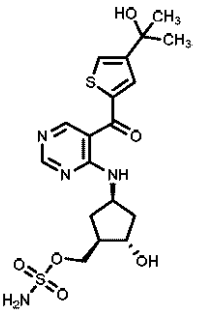


【表１－３２】

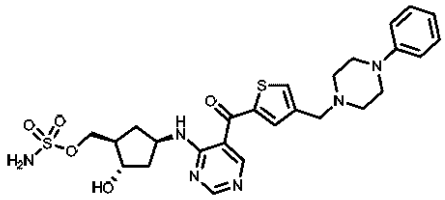
Ｉ－２３７



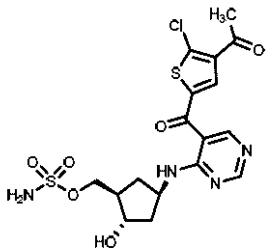
Ｉ－２３８



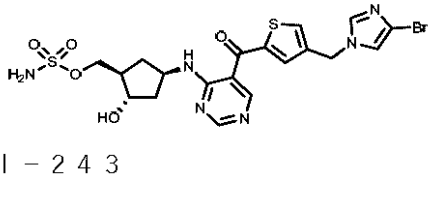
Ｉ－２３９



Ｉ－２４０



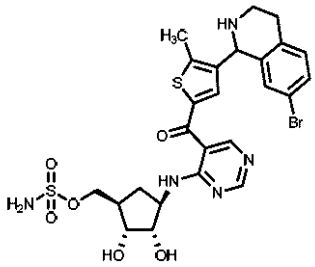
Ｉ－２４１



Ｉ－２４２

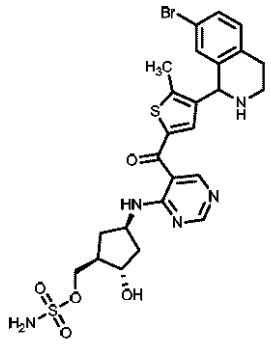
Ｉ－２４３

【表１－３３】



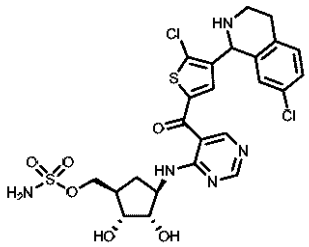
Ｉ－２４７ａ

Ｉ－２４７ｂ



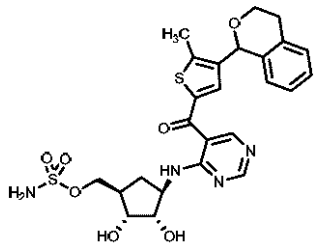
Ｉ－２４８ａ

Ｉ－２４８ｂ



Ｉ－２４９ａ

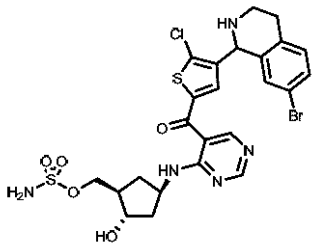
Ｉ－２４９ｂ



Ｉ－２５０

Ｉ－２５０ａ

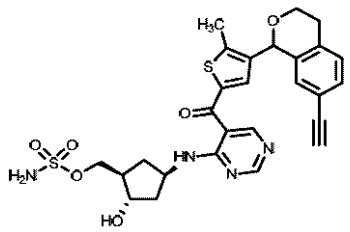
Ｉ－２５０ｂ



Ｉ－２５１

Ｉ－２５１ａ

Ｉ－２５１ｂ

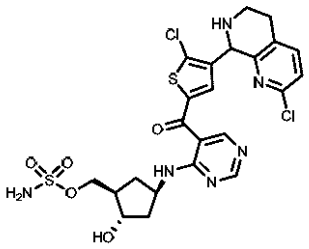


Ｉ－２５２

Ｉ－２５２ａ

Ｉ－２５２ｂ

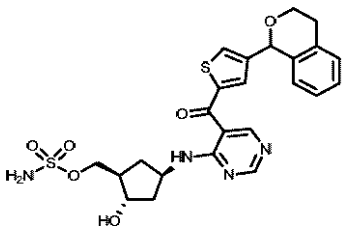
【表１－３４】



I－２５３

I－２５３ａ

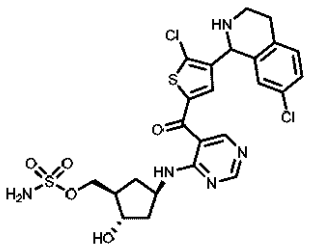
I－２５３ｂ



I－２５４

I－２５４ａ

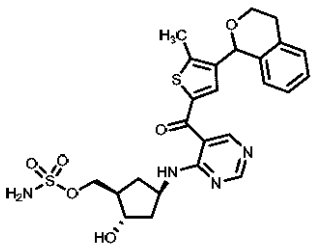
I－２５４ｂ



I－２５５

I－２５５ａ

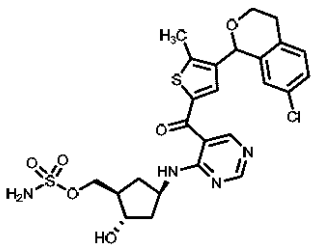
I－２５５ｂ



I－２５６

I－２５６ａ

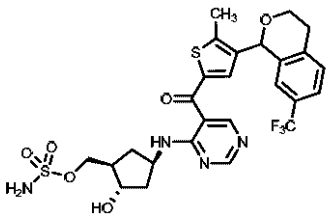
I－２５６ｂ



I－２５７

I－２５７ａ

I－２５７ｂ

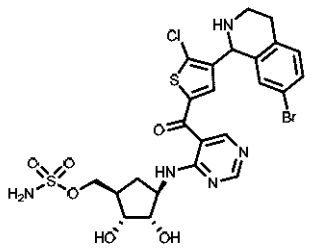


I－２５８

I－２５８ａ

I－２５８ｂ

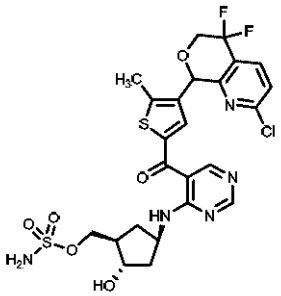
【表１－３５】



Ｉ－２５９

Ｉ－２５９ａ

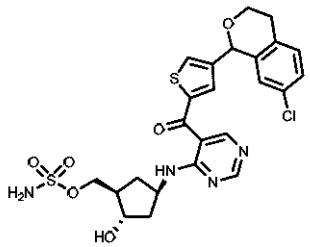
Ｉ－２５９ｂ



Ｉ－２６０

Ｉ－２６０ａ

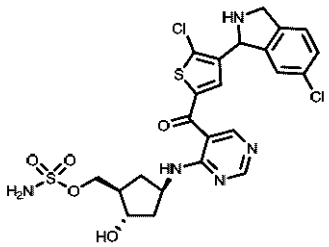
Ｉ－２６０ｂ



Ｉ－２６１

Ｉ－２６１ａ

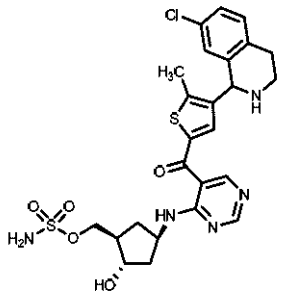
Ｉ－２６１ｂ



Ｉ－２６２

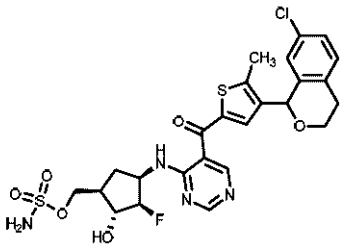
Ｉ－２６２ａ

Ｉ－２６２ｂ



Ｉ－２６３ａ

Ｉ－２６３ｂ

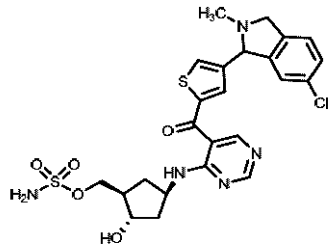


Ｉ－２６４

Ｉ－２６４ａ

Ｉ－２６４ｂ

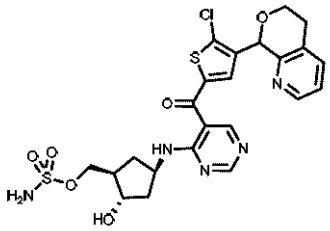
【表１－３６】



Ｉ－２６５

Ｉ－２６５ａ

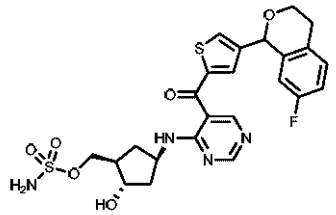
Ｉ－２６５ｂ



Ｉ－２６６

Ｉ－２６６ａ

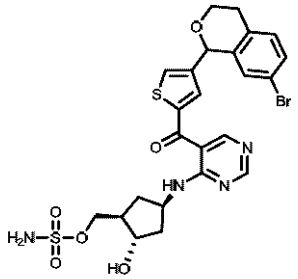
Ｉ－２６６ｂ



Ｉ－２６７

Ｉ－２６７ａ

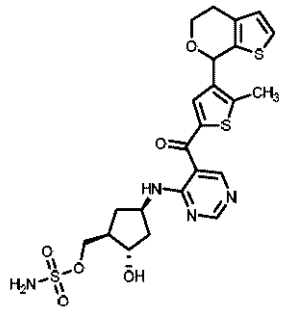
Ｉ－２６７ｂ

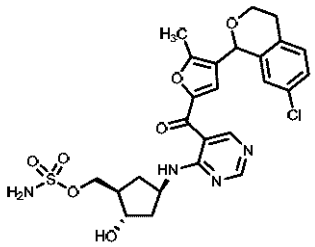


Ｉ－２６８

Ｉ－２６８ａ

Ｉ－２６８ｂ





【表１－３７】

Ｉ－２６９

Ｉ－２６９ａ

Ｉ－２６９ｂ

Ｉ－２７０

Ｉ－２７０ａ

Ｉ－２７０ｂ

Ｉ－２７１ａ

Ｉ－２７２ａ

Ｉ－２７２ｂ

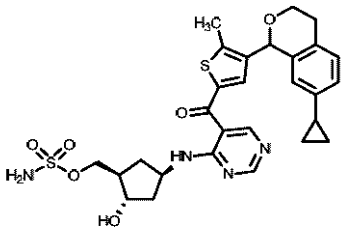
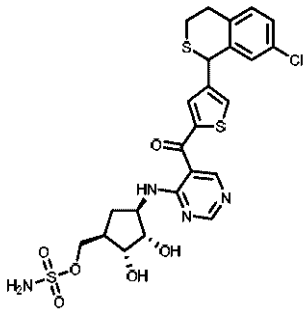
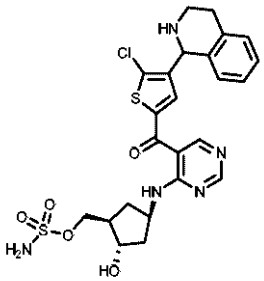
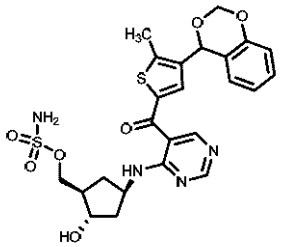
Ｉ－２７３ａ

Ｉ－２７４

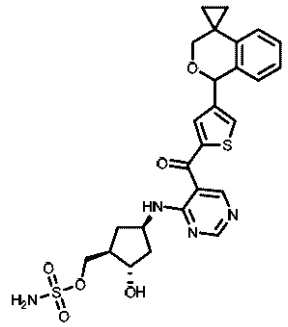
Ｉ－２７４ａ

Ｉ－２７４ｂ

【表１－３８】

	Ｉ－２７６
	Ｉ－２７６ａ
Ｉ－２７５	Ｉ－２７６ｂ
	
Ｉ－２７７	Ｉ－２７８
Ｉ－２７７ａ	Ｉ－２７８ａ
Ｉ－２７７ｂ	Ｉ－２７８ｂ
	
Ｉ－２７９	Ｉ－２８０
Ｉ－２７９ａ	Ｉ－２８０ａ
Ｉ－２７９ｂ	Ｉ－２８０ｂ

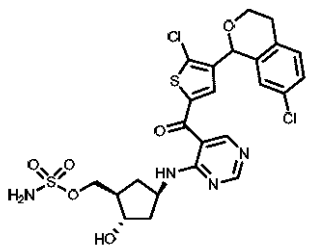
【表１－３９】



Ｉ－２８１

Ｉ－２８１ａ

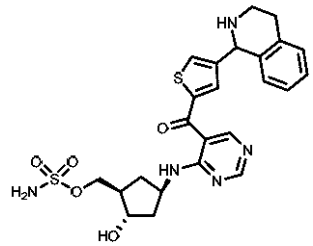
Ｉ－２８１ｂ



Ｉ－２８２

Ｉ－２８２ａ

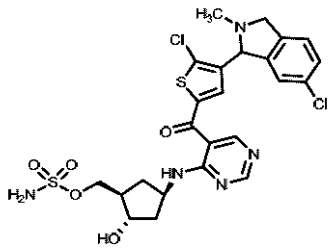
Ｉ－２８２ｂ



Ｉ－２８３

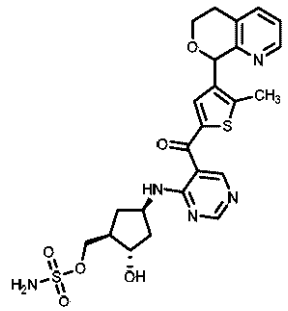
Ｉ－２８３ａ

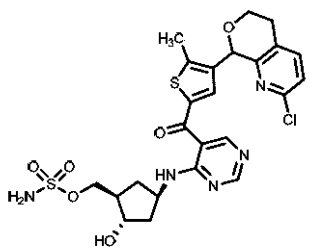
Ｉ－２８３ｂ



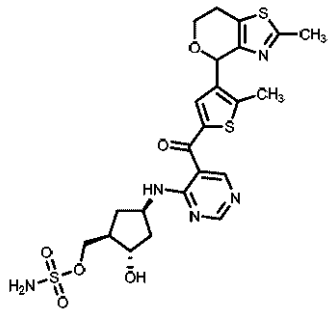
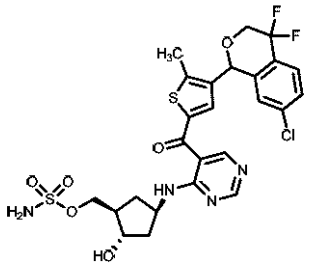
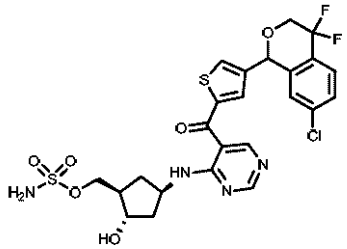
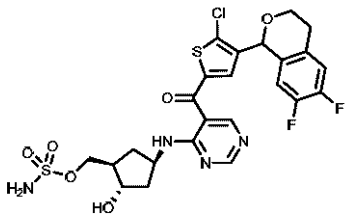
Ｉ－２８４ａ

Ｉ－２８４ｂ

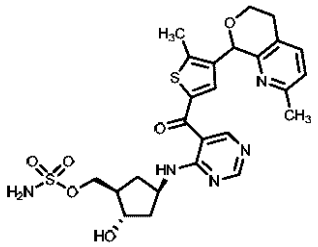




【表１－４０】

Ｉ－２８５	Ｉ－２８６
Ｉ－２８５ａ	Ｉ－２８６ａ
Ｉ－２８５ｂ	Ｉ－２８６ｂ
	
Ｉ－２８７	
Ｉ－２８７ａ	
Ｉ－２８７ｂ	Ｉ－２８８
	
Ｉ－２８９	
Ｉ－２８９ａ	Ｉ－２９０ａ
Ｉ－２８９ｂ	Ｉ－２９０ｂ

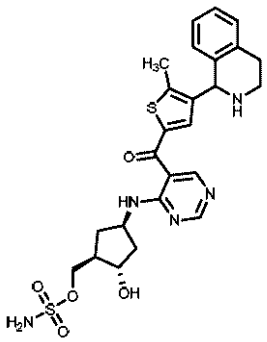
【表１－４１】



Ｉ－２９１

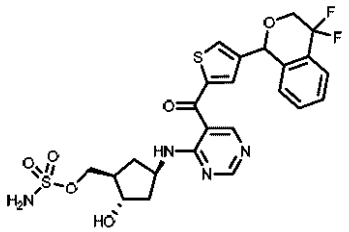
Ｉ－２９１ａ

Ｉ－２９１ｂ



Ｉ－２９２ａ

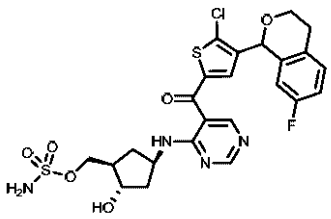
Ｉ－２９２ｂ



Ｉ－２９３

Ｉ－２９３ａ

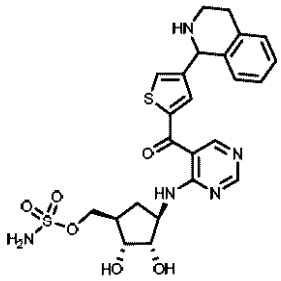
Ｉ－２９３ｂ



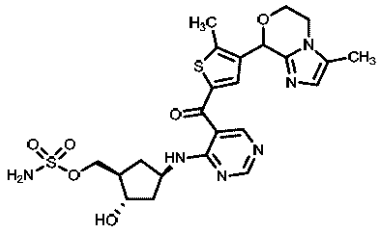
Ｉ－２９４

Ｉ－２９４ａ

Ｉ－２９４ｂ

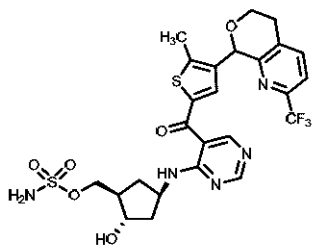


Ｉ－２９５



Ｉ－２９６

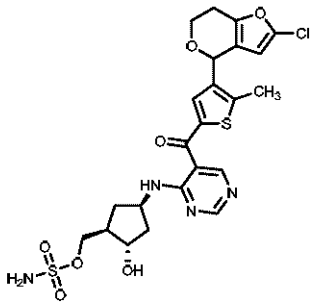
【表１－４２】



Ｉ－２９７

Ｉ－２９７ａ

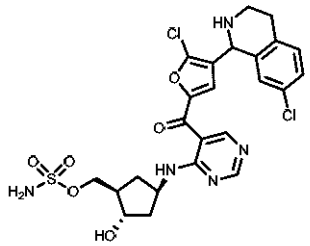
Ｉ－２９７ｂ



Ｉ－２９８

Ｉ－２９８ａ

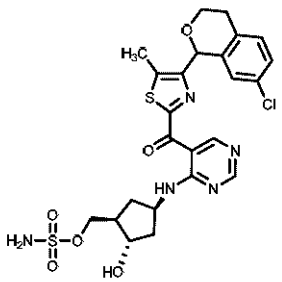
Ｉ－２９８ｂ



Ｉ－２９９

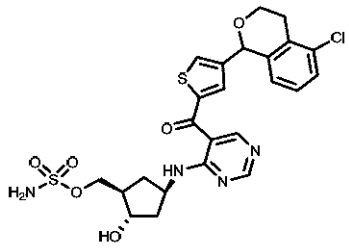
Ｉ－２９９ａ

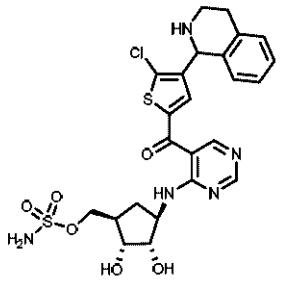
Ｉ－２９９ｂ



Ｉ－３００ａ

Ｉ－３００ｂ



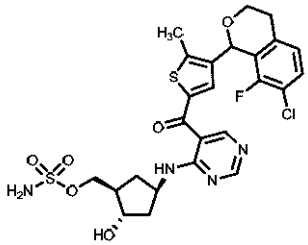


【表１－４３】

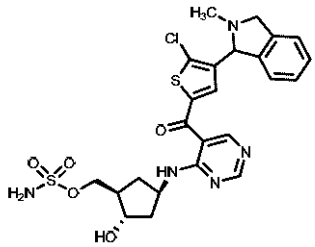
Ｉ－３０１

Ｉ－３０１ａ

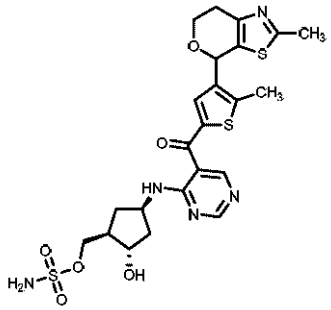
Ｉ－３０１ｂ



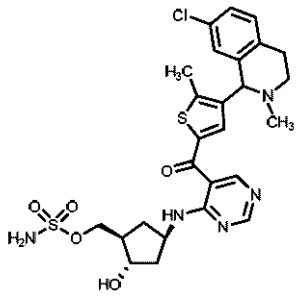
Ｉ－３０２



Ｉ－３０３



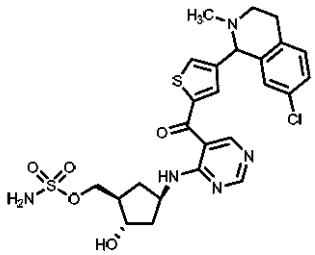
Ｉ－３０４



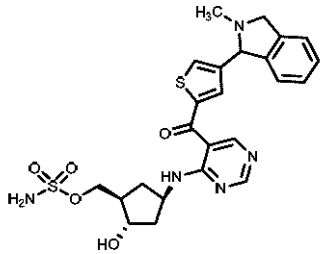
Ｉ－３０５

Ｉ－３０５ａ

Ｉ－３０５ｂ



Ｉ－３０６

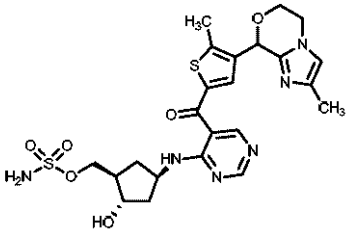


【表１－４４】

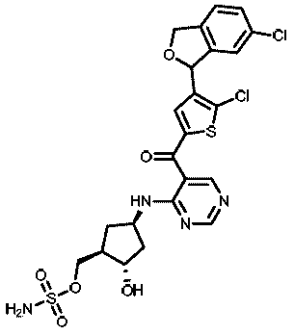
Ｉ－３０７

Ｉ－３０７ａ

Ｉ－３０７ｂ



Ｉ－３０８

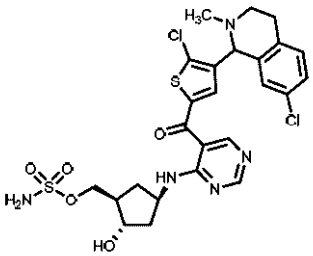


Ｉ－３１０

Ｉ－３１０ａ

Ｉ－３１０ｂ

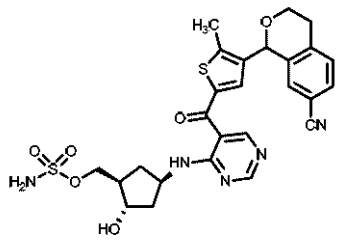
Ｉ－３０９



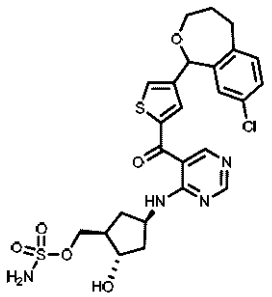
Ｉ－３１１ａ

Ｉ－３１１ｂ

【表１－４５】



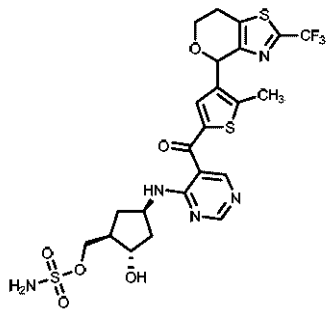
Ｉ－３１３



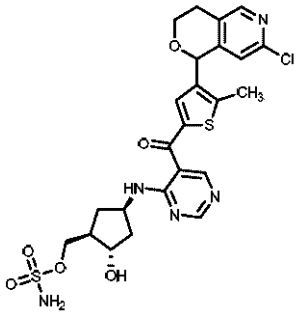
Ｉ－３１４

Ｉ－３１４ａ

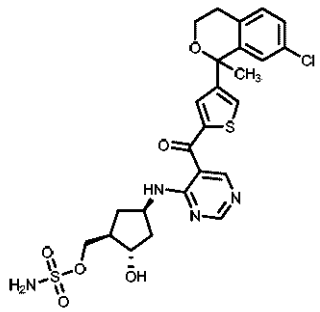
Ｉ－３１４ｂ



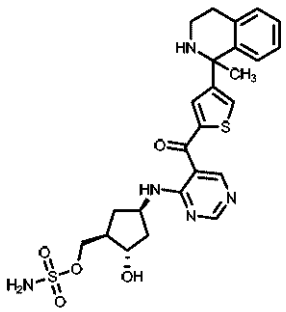
Ｉ－３１５



Ｉ－３１６

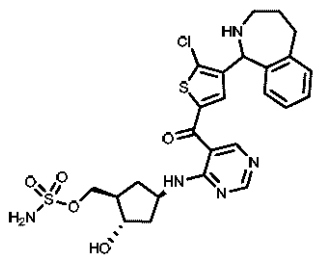


Ｉ－３１７

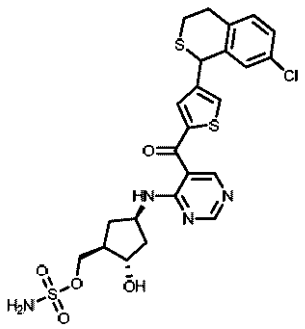


Ｉ－３１８

【表１－４６】



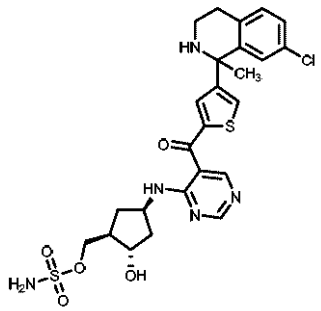
Ｉ－３１９



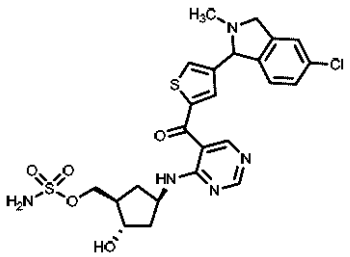
Ｉ－３２０

Ｉ－３２０ａ

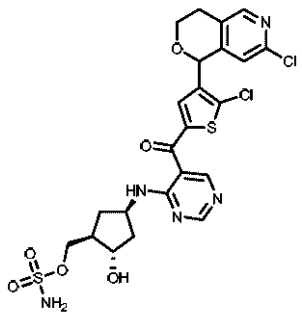
Ｉ－３２０ｂ



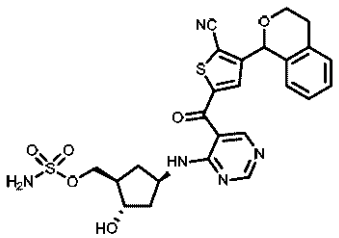
Ｉ－３２１



Ｉ－３２２

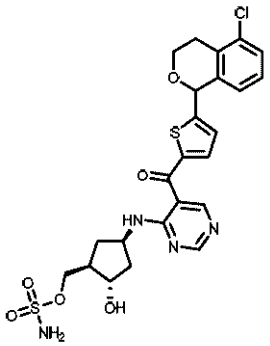


Ｉ－３２３

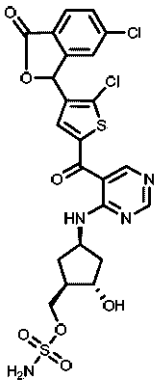


Ｉ－３２４

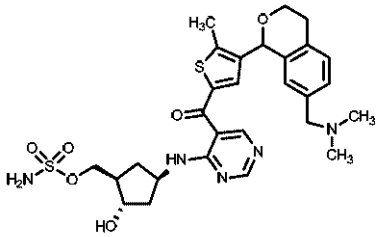
【表１－４７】



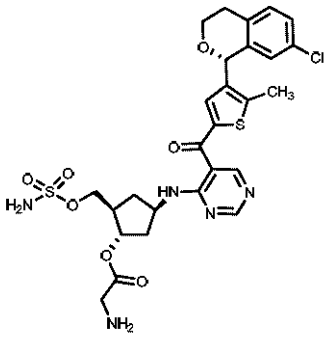
Ｉ－３２５



Ｉ－３２７

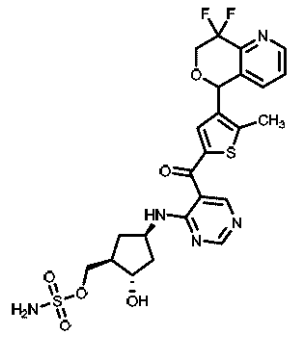


Ｉ－３２９

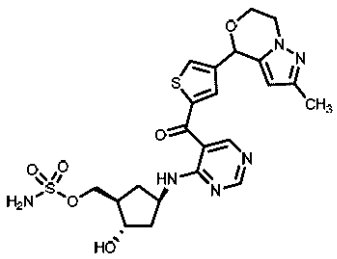


Ｉ－３３０

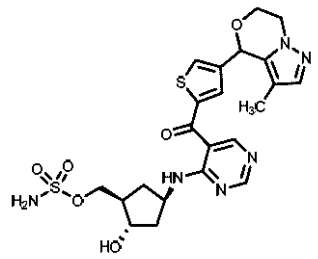
【表１－４８】



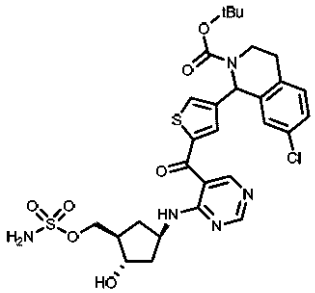
Ｉ－３３１



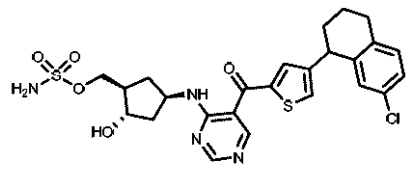
Ｉ－３３２



Ｉ－３３３



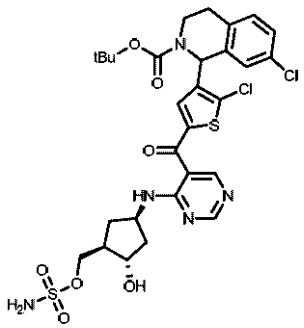
Ｉ－３３４



Ｉ－３３５

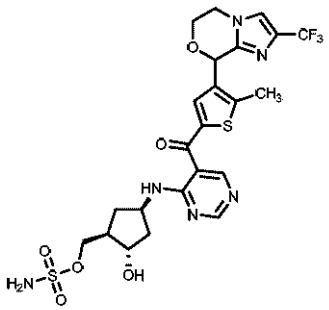
Ｉ－３３５ａ

Ｉ－３３５ｂ

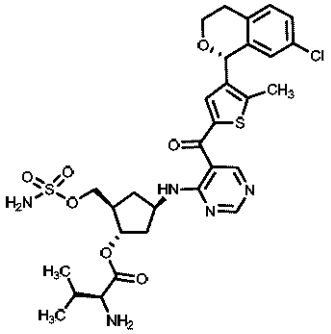


Ｉ－３３６

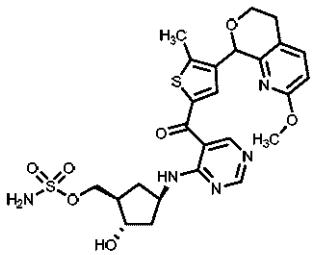
【表１－４９】



Ｉ－３３７



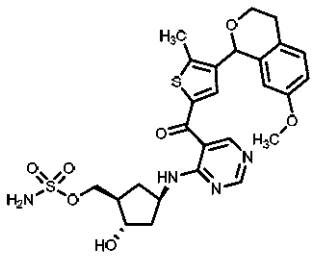
Ｉ－３３８



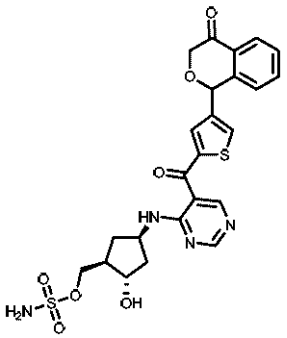
Ｉ－３３９

Ｉ－３３９ａ

Ｉ－３３９ｂ

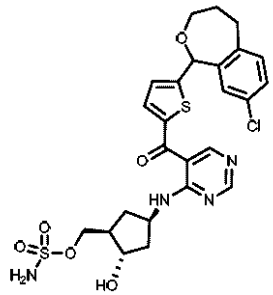


Ｉ－３４１

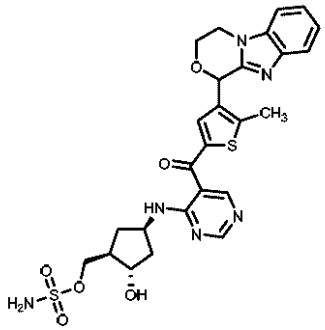


Ｉ－３４２

【表１－５０】

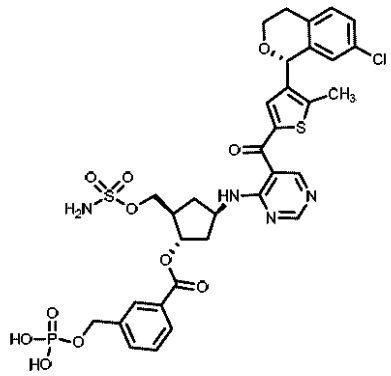


Ｉ－３４３ａ

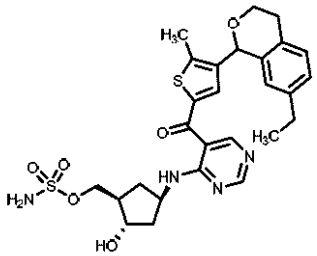


Ｉ－３４４

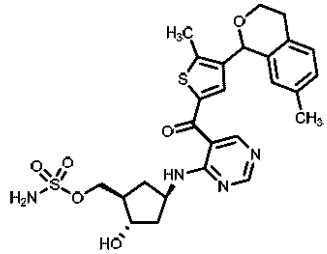
Ｉ－３４３ｂ



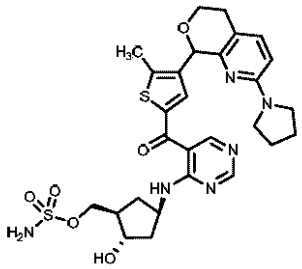
Ｉ－３４５



Ｉ－３４６

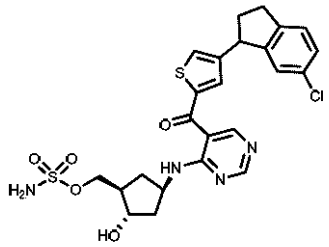


Ｉ－３４７



Ｉ－３４８

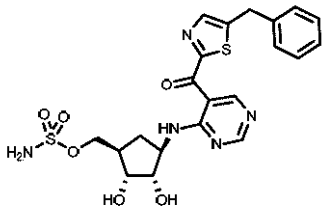
【表１－５１】



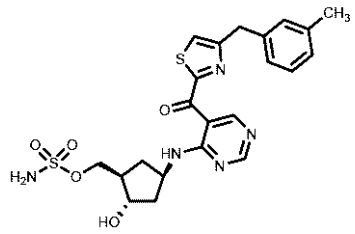
Ｉ－３４９

Ｉ－３４９ａ

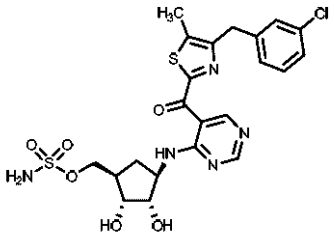
Ｉ－３４９ｂ



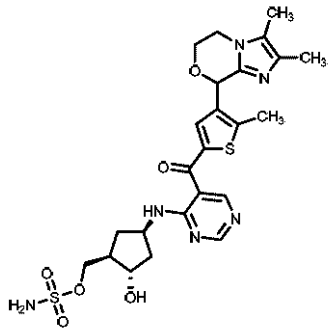
Ｉ－３５０



Ｉ－３５１



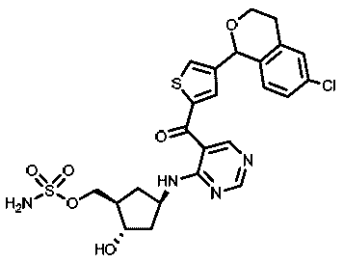
Ｉ－３５２



Ｉ－３５６

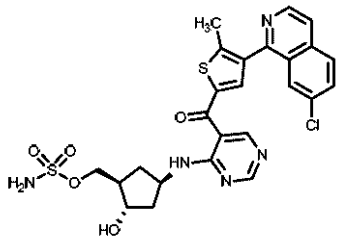
Ｉ－３５６ａ

Ｉ－３５６ｂ

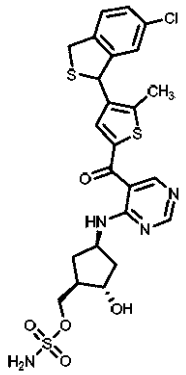


Ｉ－３５７

【表１－５２】

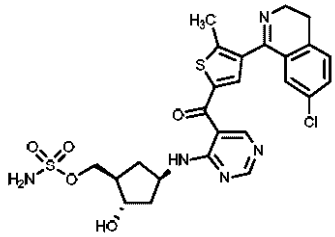


Ｉ－３５８

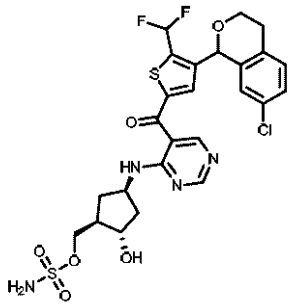


Ｉ－３５９ａ

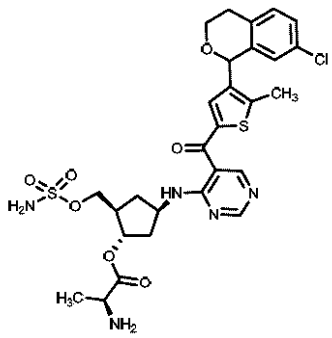
Ｉ－３５９ｂ



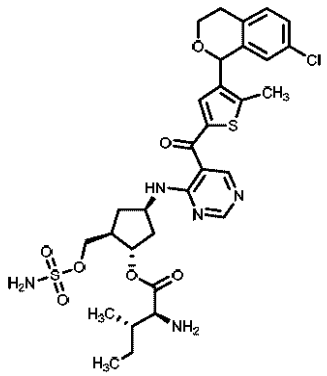
Ｉ－３６０



Ｉ－３６１

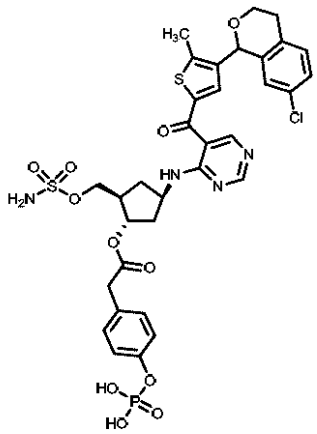


Ｉ－３６２

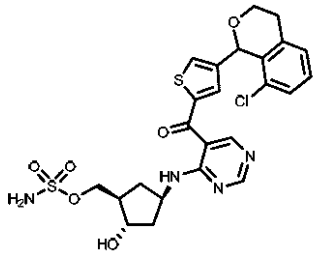


Ｉ－３６３

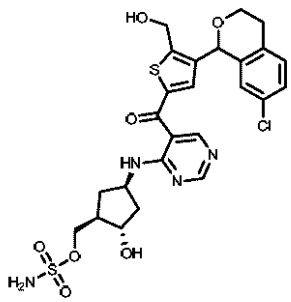
【表１－５３】



Ｉ－３６４



Ｉ－３６５



Ｉ－３６６

【０１６８】

表１における化学成分を、次の化学名によって特定することもできる：

【表２－１】

化合物番号	名称
Ｉ－１	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキ

【表２－２】

	シシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－３】

Ｉ－２	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(Ｓ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(Ｒ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(Ｓ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(Ｒ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(Ｓ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(Ｒ)－(６

【表２－４】

	－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチル

【表２－５】

	スルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－６】

Ｉ－４ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロ

【表２－７】

	ロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスル

【表２－８】

	ファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（メトキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（メトキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－９】

Ｉ－７ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－５－(メトキシメチル)－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－５－(メトキシメチル)－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－７ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－５－(メトキシメチル)－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－５－(メトキシメチル)－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－８	［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－１－アミノ－１－(３－クロロフェニル)エチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－１－アミ

【表２－１０】

	ノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチ

【表２－１１】

	ルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－｛［５－({５－クロロ－４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル｝カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－｛［５－({５－クロロ－４－［(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル｝カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－｛［５－({５－クロロ－４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル｝カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－｛［５－({５－クロロ－４－［(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル｝カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－｛［５－({５－クロロ－４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル］－２－チエニル｝カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１２】

Ｉ－１０	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６

【表２－１３】

	－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチ

【表２－１４】

	ルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(Ｓ）－（３－クロロフェニル）(ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１５】

Ｉ－１２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３

【表２－１６】

	－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスル

【表２－１７】

	ファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１８】

Ｉ－１６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロ

【表２－１９】

	モピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１８ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］

【表２－２０】

	メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(Ｓ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１９ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(Ｒ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(Ｓ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１９ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(Ｒ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(Ｓ）－（５－ブロモ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－２１】

Ｉ－２０ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２０ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フリル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２

【表２－２２】

	－フリル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２２ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスル

【表２－２３】

	ファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－ブロモフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］

【表２－２４】

	メチルスルファマート
Ｉ－２５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または

【表２－２５】

	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｒ)－アミノ(６－クロロピリジン－２－イル)メチル]－５－クロロ－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２６	{(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(３－ブロモベンジル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２７ａ	[(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－１－アミノ－１－(３－ブロモフェニル)エチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または [(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－１－アミノ－１－(３－ブロモフェニル)エチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２７ｂ	[(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－１－アミノ－１－(３－ブロモフェニル)エチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または [(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－１－アミノ－１－(３－ブロモフェニル)エチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]

【表２－２６】

	メチルスルファマート
Ｉ－２８	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－(３－クロロフェニル)スルフィニル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)スルフィニル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－(３－クロロフェニル)スルフィニル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)スルフィニル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－(３－クロロフェニル)スルフィニル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または

【表２－２７】

	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(３－クロロフェニル)スルフィニル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２９	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｒ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２９ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｒ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２９	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(６－クロロピリジン－２－イル)(ヒドロキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)

【表２－２８】

b	ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート 及び ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－３０ａ	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート または ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマー

【表２－２９】

	ト
Ｉ－３０ｂ	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(１Ｓ)－１－(３－クロロフェニル)－１－ヒドロキシエチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート または {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(１Ｒ)－１－(３－クロロフェニル)－１－ヒドロキシエチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－３１	[(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(２Ｓ)－２－(３－クロロフェニル)ピロリジン－２－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(２Ｒ)－２－(３－クロロフェニル)ピロリジン－２－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－３２	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({４－[(２Ｓ)－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート 及び

【表２－３０】

	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロ

【表２－３１】

	キシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３４	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－({５－［４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－２－フロイル］ピリミジン－４－イル}アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－［(５－{［４－（３－クロロベンジル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル}ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－３６	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{４－［(Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{４－［(Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３６ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{４－［(Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{４－［(Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３６	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－（{４－［(Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イ

【表２－３２】

b	ル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロ

【表２－３３】

	ロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３８ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシク

【表２－３４】

	ロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（２Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－（３－クロロベンジル）－５－［（２Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または

【表２－３５】

	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－(３－クロロベンジル)－５－[(２Ｒ)－テトラヒドロフラン－２－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－４２	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート 及び {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－４２ａ	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート または {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－４２ｂ	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート または {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{４－[(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)

【表２－３６】

	アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－４３	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－４４	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－４５	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－メチル－４－（３－メチルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－４６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェ

【表２－３７】

47a	ニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
I－47b	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
I－48	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニ

【表２－３８】

	ル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－４９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）ヒドロキシメチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）ヒドロキシメチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５１	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－

【表２－３９】

５２	５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－５３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－ブロモピリジン－２－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－クロロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－ヒドロキシ（フェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－ヒド

【表２－４０】

	ロキシ（フェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（３－メチルベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－５８	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート 及び ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－５８ａ	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート または ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－５８ｂ	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート または

【表２－４１】

	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［(５－｛４－［(１Ｒ）－１－ヒドロキシ－１－フェニルエチル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－５９	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－６０	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［(５－｛［４－（３－メチルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－６１	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－｛［４－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－６２	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［(５－｛［４－（３－ヨードベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－６３	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［(Ｒ）－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［(Ｓ）－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－４２】

Ｉ－６４	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６５	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－メチル－４－（３－メチルベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５－クロロ－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（Ｒ）－フェニルスルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（Ｓ）－フェニルスルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピ

【表２－４３】

	リミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－６９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（５－メチル－４－｛（Ｒ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（５－メチル－４－｛（Ｓ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－７０	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－エチニルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－７１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－クロロピリジン－２－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－７２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－７３ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または

【表２－４４】

	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(３－ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－７３ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｒ)－(３－ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(Ｓ)－(３－ブロモフェニル)(メトキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－７４	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({４－[(４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－７５	［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ)－４－({５－[４－(３－クロロベンジル)－５－メチル－２－フロイル]ピリミジン－４－イル}アミノ)－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－７６	{(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(３－ブロモベンジル)－５－クロロ－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－(３－クロロベンジル)－

【表２－４５】

７７	５－［(ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－７８	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－７９	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［４－（３－クロロベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８０	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(２－メトキシフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８１	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［３－（メチルスルファニル）ベンジル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８２	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－（３－ブロモベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８３	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	｛(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－｛［４－（３－クロロ－２－フルオ

【表２－４６】

８４	ロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－８５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－ヒドロキシ（２－メトキシフェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－ヒドロキシ（２－メトキシフェニル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（２－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８７	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（５－ベンジル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－２－チエニル）

【表２－４７】

８８	カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－８９	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロ－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－９０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９０ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３

【表２－４８】

９０ｂ	－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９１	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（フェノキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－９２	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－９３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－（３－クロロベンジル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３

【表２－４９】

	－クロロフェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９７	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－フルオロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－９８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－ブロモフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－９９	｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－ヨードベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート

【表２－５０】

Ｉ－１００	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－クロロフェニル）ビニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０１	｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１０２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０２ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペン

【表２－５１】

	チル］メチルスルファマート
Ｉ－１０２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－チエニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－チエニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０４	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，４－ジクロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（３－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニ

【表２－５２】

5	ル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１０６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（３－クロロ

【表２－５３】

１０７	ベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１０８	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１０９	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１１０	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１１１	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－エチルベンジル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１１２	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－５－クロロ－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１１３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［３－（ジフルオロメトキシ）ベンジル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１４	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－インドール－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート

【表２－５４】

Ｉ－１１５	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－ベンジル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１７ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロ

【表２－５５】

	ロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１７ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１１８	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－ブロモ－４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１１９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３－クロロフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（２Ｓ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－

【表２－５６】

	４－［（２Ｒ）－２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－クロロ－４－｛（Ｒ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－クロロ－４－｛（Ｓ）－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルフィニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２３	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－メトキシベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１２４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－シアノフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－クロロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（６－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－５

【表２－５７】

6	－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（５－ベンジル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（６－シアノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１２９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－クロロフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－メチルフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（６－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－５８】

Ｉ－１３４	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－４－｛［５－（５－フェニル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスル

【表２－５９】

	ファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３６	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［(１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［(１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－フェニルエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３７	｛(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［(５－｛［５－メチル－４－（フェニルスルファニル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１３８	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［(４－｛［(３－クロロフェニル）（メチル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１３	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（４，５－ジベンジル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］

【表２－６０】

9	メチルスルファマート
Ｉ－１４０	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－１４１	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｓ)－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び [(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｒ)－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－１４２	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[５－(３－クロロベンジル)－４－(ヒドロキシメチル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－１４３	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(３－クロロフェニル)スルファニル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－１４４	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－({５－[(４，５－ジベンジル－２－チエニル)カルボニル]ピリミジン－４－イル}アミノ)－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート

【表２－６１】

Ｉ－１４５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（５－メチル－４－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［２－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－｛［（２－クロロフェニル）スルファニル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－ブロモ－２－シアノ－１Ｈ－ピロル－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（２，５－ジクロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（２，５－ジクロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－３

【表２－６２】

１５０	－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－クロロ－５－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－クロロ－５－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－クロロ－５－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－クロロ－５－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）

【表２－６３】

	ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－クロロ－５－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－クロロ－５－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－６４】

	及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５３ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５３ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｒ)－(３－クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(Ｓ)－(３－クロロフェニル)(ジメチルアミノ)メチル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(２Ｒ)－２－(３－クロ

【表２－６５】

１５４	ロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５５	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２，３－ジクロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１５６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－エトキシフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５７	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（４－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１５８	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［５－（２－クロロフェニル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１５９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－６６】

Ｉ－１６０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１６１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－ヨードフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１６２	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１６３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－クロロフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１６４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－ブロモフェニル）ビニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１６５	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１６６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－シクロヘキシルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び

【表２－６７】

	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(２Ｒ)－２－シクロヘキシルテトラヒドロフラン－２－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－１６７	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イルメチル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－１６８	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(６，７－ジヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－５(４Ｈ)－イルメチル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－１６９	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(６－シアノ－１Ｈ－インドール－１－イル)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－１７０	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({４－[(３－メチル－１Ｈ－ピロル－１－イル)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－１７１	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イルメチル)－５－メチル－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(Ｒ)－シク

【表２－６８】

１７２	ロヘキシル（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－シクロヘキシル（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１７３	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１７４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－ヒドロキシ（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－ヒドロキシ（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１７５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマー

【表２－６９】

	ト
I－176	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－({５－[(４－{[２－(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}－２－チエニル)カルボニル]ピリミジン－４－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート
I－177	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({４－[(フェニルスルファニル)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート
I－178	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[２－(４－クロロフェニル)エチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
I－179	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(３－クロロベンジル)－５－シアノ－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
I－180	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(２，３－ジクロロフェノキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
I－181	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(３－クロロフェニル)スルホニル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
I－182	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(２－エチルフェノキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
I－183	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({４－[２－(２－メトキシフェニル)エチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン

【表２－７０】

3	－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１８４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インドール－１－イル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１８５	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－シアノベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１８６	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１８７	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１８８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１８９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－クロロ－４－｛［３－（トリフルオロメチル）フェニル］スルファニル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（５，６－ジヒドロイミダ

【表２－７１】

１９０	ゾ［１，２－ａ］ピラジン－７（８Ｈ）－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１９１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－イソプロピルフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１９２	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－ベンゾイミダゾ－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１９３	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－１９４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３－シアノ－１Ｈ－ピロル－１－イル）メチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１９５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルス

【表２－７２】

	ルファマート
Ｉ－１９６	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－１９７	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－[(５－{４－[(１Ｓ)－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート 及び {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－[(５－{４－[(１Ｒ)－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－１９９	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(シクロヘキシルメチル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２００	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－[(５－{[４－(フェニルスルホニル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２０１	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({４－[(２－イソプロポキシフェノキシ)メチル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート

【表２－７３】

Ｉ－２０２	{(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－２，３－ジヒドロキシ－４－[(５－{[５－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]シクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２０３	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(３－クロロフェニル)スルホニル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２０４	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[４－(３，６－ジヒドロピリジン－１(２Ｈ)－イルメチル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２０５	{(１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ)－４－[(５－{[５－(３－クロロベンジル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２０６	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－({５－[５－(ヒドロキシメチル)－２－フロイル]ピリミジン－４－イル}アミノ)シクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２０７	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[５－クロロ－４－(３－クロロベンゾイル)－２－チエニル]カルボニル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２０８	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－(４－ベンゾイル－２－フロイル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２０	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{[(２Ｓ)－２－(３－クロロフェニル)－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３'－ビチオフェン－５'－

【表２－７４】

9	イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート 及び ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビチオフェン－５’－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２１０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５－クロロピリジン－３－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２１１	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２１２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－（メトキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２１５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンゾイル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２１６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２１	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］

【表２－７５】

7	シクロペンチル} メチルスルファマート
I－218	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－{[５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル} ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート
I－219	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－{[４－（２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロル－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル} ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート
I－220	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（{５－［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル} アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
I－221	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－{[４－（{３－［(ジメチルアミノ）メチル］－１Ｈ－インドール－１－イル} メチル）－２－チエニル］カルボニル} ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル} メチルスルファマート
I－222	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{[５－（{４－［(ベンジルアミノ）メチル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
I－223	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（{５－［４－（メトキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル} アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
I－224	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{[５－（{４－［(３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル} カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマ

【表２－７６】

	ート
I－225	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－({５－［(４－{[(３Ｒ)－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル}－２－チエニル) カルボニル］ピリミジン－４－イル} アミノ) シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－({５－［(４－{[(３Ｓ)－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル}－２－チエニル) カルボニル］ピリミジン－４－イル} アミノ) シクロペンチル］メチルスルファマート
I－226	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(１Ｓ)－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(１Ｒ)－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
I－227	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(２Ｓ)－２－(３－クロロフェニル) －１－メチルピロリジン－２－イル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(２Ｒ)－２－(３－クロロフェニル) －１－メチルピロリジン－２－イル］－２－チエニル} カル

【表２－７７】

	ボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２２８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２２９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－アセチル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２３０	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２３１	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２３３	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２３４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（４－アセチル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２３	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン

【表２－７８】

5	－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２３６	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［２－クロロ－５－（５－フェニル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２３７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２３８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｓ）－２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２Ｒ）－２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２３９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－（フェニルスルホニル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４０	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピ

【表２－７９】

1	リミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－アセチル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４－ブロモ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４７ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４７ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチ

【表２－８０】

	ル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４８ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２４９ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－８１】

	または ［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｓ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２４９ｂ	［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｒ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｓ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－２５０	［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－３，４－

【表２－８２】

２５０ａ	ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５０ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－

【表２－８３】

	チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－８４】

	及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５２ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２

【表２－８５】

２５３	－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５３ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５３ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，７－ナフチリジン－８－

【表２－８６】

	イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５４ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５４ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－８７】

	または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒド

【表２－８８】

２５６	ロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシ

【表２－８９】

	シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５７ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５７ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－

【表２－９０】

	４－［（１Ｓ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５８ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－（トリフルオロメチル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５９	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５９ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，

【表２－９１】

	３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２５９ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－

【表２－９２】

	４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６０ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６０ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，５－ジフルオロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－９３】

Ｉ－２６１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，

【表２－９４】

	４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６２ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキ

【表２－９５】

	シシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６３ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６３ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６４	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロ

【表２－９６】

２６４ａ	ロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６４ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－

【表２－９７】

	チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－９８】

	及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－

【表２－９９】

２６７	３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６７ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６７ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カ

【表２－１００】

	ルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６８ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１０１】

	または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６９	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(７Ｓ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(７Ｒ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２６９ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(７Ｓ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(７Ｒ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(７Ｓ）－４，７－ジヒド

【表２－１０２】

２６９ｂ	ロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（７Ｒ）－４，７－ジヒドロ－５Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７０	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート 及び ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２７０ａ	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート または ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フ

【表２－１０３】

	ロイル}ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２７０ｂ	{（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－{４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル}ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート または {（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－{４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル}ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２７１ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７２ａ	{（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－{４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル}ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート

【表２－１０４】

	または {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－｛４－［(１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２７２ｂ	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－｛４－［(１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート または {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［(５－｛４－［(１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－２７３	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－７－クロロ－１，

【表２－１０５】

２７４	２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７４ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７４ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カ

【表２－１０６】

	ルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１０７】

	または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－シクロプロ

【表２－１０８】

２７７ａ	ピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７７ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７８	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエ

【表２－１０９】

	ニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７８ａ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７８ｂ	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１１０】

	及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７９ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２７９ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－４Ｈ－１，３－

【表２－１１１】

２８０	ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８０ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８０ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニ

【表２－１１２】

	ル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１’Ｒ）－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１’Ｓ）－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１’Ｒ）－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１’Ｓ）－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１’Ｒ）－１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１１３】

	または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１'Ｓ）－１'Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４'－イソクロメン］－１'－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８２ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７

【表２－１１４】

２８２ｂ	－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８３ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニ

【表２－１１５】

	ル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８３ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８４ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８４ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１１６】

	または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－５，８－ジヒド

【表２－１１７】

２８５ｂ	ロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－

【表２－１１８】

	メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２－クロロ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８７ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１１９】

	または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８７ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８８	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－７－クロロ－４，

【表２－１２０】

２８９	４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８９ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２８９ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－

【表２－１２１】

	２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９０ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９０ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１２２】

	及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－

【表２－１２３】

２９２ａ	４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９２ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニ

【表２－１２４】

	ル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９３ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９３ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１２５】

	及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９４ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９４ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－４－｛［５－（｛４

【表２－１２６】

２９５	－［(１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９６	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(８Ｓ）－３－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(８Ｒ）－３－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９７	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(８Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－

【表２－１２７】

	４－［（８Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９７ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９７ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニ

【表２－１２８】

	ル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９８	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９８ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９８ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１２９】

	または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(４Ｓ)－２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－２９９	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{５－クロロ－４－[(１Ｒ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート 及び {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{５－クロロ－４－[(１Ｓ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－２９９ａ	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{５－クロロ－４－[(１Ｒ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート または {(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{５－クロロ－４－[(１Ｓ)－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－フロイル}ピリミジン－４－イル)アミノ]－２－ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマート
Ｉ－	{(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－[(５－{５－クロロ－４－[(１Ｒ)－７

【表２－１３０】

２９９ｂ	－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート または ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－３００ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３００ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－１，３－

【表２－１３１】

	チアゾール－２－イル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０１ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１３２】

	または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－３０２	［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｓ)－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｒ)－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－３０３	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－７－クロロ－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－７－クロロ－８－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｒ)－２

【表２－１３３】

３０４	－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３

【表２－１３４】

	－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｄ］［１，３］チアゾール－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１３５】

	及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０７ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０７ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）

【表２－１３６】

Ｉ－３０８	－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３０９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－メチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３１０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエ

【表２－１３７】

	ニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３１０ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３１０ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３１１ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１３８】

	または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｓ)－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－３１１ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｒ)－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({５－クロロ－４－[(１Ｓ)－７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－３１３	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－７－シアノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－７－シアノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－８－クロロ－１，

【表２－１３９】

３１４	３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３１４ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３１４ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チ

【表２－１４０】

	エニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
Ｉ－３１５	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －２－ヒドロキシ－４－ {[５－ ({５－メチル－４－ [(４Ｓ) －２－ (トリフルオロメチル) －６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ ［３，４－ｄ］［１，３］ チアゾール－４－イル] －２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －２－ヒドロキシ－４－ {[５－ ({５－メチル－４－ [(４Ｒ) －２－ (トリフルオロメチル) －６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ ［３，４－ｄ］［１，３］ チアゾール－４－イル] －２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート
Ｉ－３１６	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －４－ {[５－ ({４－ [(１Ｒ) －７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ ［４，３－ｃ］ ピリジン－１－イル] －５－メチル－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －４－ {[５－ ({４－ [(１Ｓ) －７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ ［４，３－ｃ］ ピリジン－１－イル] －５－メチル－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
Ｉ－３１	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －４－ {[５－ ({４－ [(１Ｒ) －７－クロロ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル] －２－チ

【表２－１４１】

7	エニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －４－ {[５－ ({４－ [(１Ｓ) －７－クロロ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル] －２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート
Ｉ－３１８	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －２－ヒドロキシ－４－ {[５－ ({４－ [(１Ｒ) －１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル] －２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －２－ヒドロキシ－４－ {[５－ ({４－ [(１Ｓ) －１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル] －２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート
Ｉ－３１９	[(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －４－ {[５－ ({５－クロロ－４－ [(１Ｒ) －２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾアゼピン－１－イル] －２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート 及び [(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ) －４－ {[５－ ({５－クロロ－４－ [(１Ｓ) －２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－２－ベンゾアゼピン－１－イル] －２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロ

【表２－１４２】

	キシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２０	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２０ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２０ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または

【表２－１４３】

	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(１Ｓ)－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソチオクロメン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２１	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(１Ｒ)－７－クロロ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(１Ｓ)－７－クロロ－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２２	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(１Ｒ)－５－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(１Ｓ)－５－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル］－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(１Ｒ)－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１

【表２－１４４】

3	－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２４	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－シアノ－４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－シアノ－４－［（１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｒ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－［（１Ｓ）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］

【表２－１４５】

	メチルスルファマート
Ｉ－３２７	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(１Ｒ)－６－クロロ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({５－クロロ－４－［(１Ｓ)－６－クロロ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３２９	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－({５－［(４－{(１Ｒ)－７－［(ジメチルアミノ)メチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル} －５－メチル－２－チエニル) カルボニル］ピリミジン－４－イル} アミノ) －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－({５－［(４－{(１Ｓ)－７－［(ジメチルアミノ)メチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル} －５－メチル－２－チエニル) カルボニル］ピリミジン－４－イル} アミノ) －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３０	(１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(１Ｒ)－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－［(スルファモイルオキシ) メチル］シクロペンチルアミノアセタート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{［５－({４－［(５Ｒ)－８，８－ジフル

【表２－１４６】

３３１	オロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（５Ｓ）－８，８－ジフルオロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３２	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｓ）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（４Ｒ）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，

【表２－１４７】

	４］オキサジン－４－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３４	ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート 及び ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ）－７－クロロ－１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
Ｉ－３３５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カル

【表２－１４８】

５ａ	ボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３６	ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（２－クロロ－５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート 及び ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ）－７－クロロ－１－（２－クロロ－５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－［（スルファモイルオ

【表２－１４９】

	キシ）メチル］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
Ｉ－３３７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［（８Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３８	（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタノアート
Ｉ－３３９	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（８Ｓ）－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート 及び

【表２－１５０】

	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(８Ｒ）－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３９ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(８Ｓ）－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(８Ｒ）－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３３９ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(８Ｓ）－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(８Ｒ）－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３４	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－７－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－

【表２－１５１】

1	５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル] メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛[５－（{４－［(１Ｓ）－７－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル] メチルスルファマート
Ｉ－３４２	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛[５－（{４－［(１Ｒ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛[５－（{４－［(１Ｓ）－４－オキソ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} シクロペンチル] メチルスルファマート
Ｉ－３４３ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{５－［(１Ｒ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル]－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル] メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛[５－（{５－［(１Ｓ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル]－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル] アミノ} －２－ヒドロキシ

【表２－１５２】

	シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３４３ｂ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－({５－［(１Ｒ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－({５－［(１Ｓ）－８－クロロ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２－ベンゾオキセピン－１－イル］－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３４４	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－({４－［(１Ｓ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］オキサジノ［４，３－ａ］ベンゾイミダゾＩ－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－({４－［(１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］オキサジノ［４，３－ａ］ベンゾイミダゾＩ－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３４５	（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－{［５－({４－［(１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル} カルボニル) ピリミジン－４－イル］アミノ} －２－［(スルファモイルオキシ) メチル］シクロペンチル３－［(ホスホノオキシ) メチル］ベンゾアート

【表２－１５３】

Ｉ－３４６	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｒ)－７－エチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－４－{[５－({４－[(１Ｓ)－７－エチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－５－メチル－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－３４７	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({５－メチル－４－[(１Ｒ)－７－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({５－メチル－４－[(１Ｓ)－７－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート
Ｉ－３４８	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ)－２－ヒドロキシ－４－{[５－({５－メチル－４－[(８Ｒ)－２－(ピロリジン－１－イル)－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル]－２－チエニル}カルボニル)ピリミジン－４－イル]アミノ}シクロペンチル]メチルスルファマート 及び

【表２－１５４】

	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛５－メチル－４－［(８Ｓ）－２－（ピロリジン－１－イル）－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３４９	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３４９ａ	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	［(１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［(１Ｒ）－６－クロロ－２，

【表２－１５５】

３４９ｂ	３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５０	［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（５－ベンジル－１，３－チアゾール－２－イル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５１	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（３－メチルベンジル）－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－３５２	｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－３５３	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－３５	｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル］カルボニル｝ピリミ

【表２－１５６】

4	ジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－３５５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５５ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５５ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【表２－１５７】

	または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－イル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５６ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサ

【表２－１５８】

	ジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５６ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（８Ｒ）－２，３－ジメチル－５，６－ジヒドロ－８Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５７	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（７－クロロイソキノリン

【表２－１５９】

３５８	－１－イル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート
Ｉ－３５９ａ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３５９ｂ	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート または ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３６０	｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－イル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝

【表２－１６０】

	メチルスルファマート
Ｉ－３６１	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３６２	（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ）－２－アミノプロパノアート
Ｉ－３６３	（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチルペンタノアート
Ｉ－３６４	（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル［４－（ホスホノオキシ）フェ

【表２－１６１】

	ニル］アセタート
Ｉ－３６５	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－８－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－３６６	［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］（メチル）アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート 及び ［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］（メチル）アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【０１６９】

本開示の化学成分を官能基において誘導体化して、ｉｎ ｖｉｖｏで親化学成分に変換し戻すすることができるプロドラッグ誘導体を得ることができることを理解されたい。そのようなプロドラッグの例には、生理学的に許容され、かつ代謝的に不安定な誘導体が含まれる。より具体的には、本開示の化学成分のプロドラッグは、化学成分の－ＯＨ基のエーテルまたはエステルである。本開示によるプロドラッグには、上記で論述したとおり、R^{b}が－Ｃ（Ｏ）－R^{bx}であるものが含まれる（式中、R^{bx}は本明細書に記載の値を有する）。さらに、例えば、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｏｆ Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ Ａｎａｌｏｇｕｅｓ ｆｏｒ Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｏｒａｌ Ａｂｓｏｒｐｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ”，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，９７、１１０９～３４（２００８）、Ｒａｕｔｉｏ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｒｏｄｒｕｇｓ：ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ”，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ７、２５５～２７０（２００８）、及びＲａｕｔｉｏ，Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｎｄ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ（２０１１）（ＩＳＢＮ－１０： ３５２７３２６０３０）において記載されているとおり、プロドラッグを得るための様々な手法が当業者に知られている。

【０１７０】
本明細書において使用する場合、「結晶質」は、構成原子、分子、またはイオンが高度に規則的な化学構造を有する規則的に並べられた繰り返し三次元パターンで充填されている固体を指す。とりわけ、結晶質化合物または塩は、１種または複数種の結晶形態として生成され得るであろう。本出願では、「結晶形態」及び「多形」という用語は、同意語であり、この用語は、異なる特性（例えば、異なるＸＲＰＤパターン、異なるＤＳＣスキャン結果）を有する結晶間で区別されるものである。擬多形性は典型的には、物質の異なる溶媒和物であり、したがって、擬多形性の特性は、相互に異なる。したがって、各別個の多形及び擬多形性は、本明細書において、別個の結晶形態と判断される。
【０１７１】
「実質的結晶（質）」は、少なくとも特定の重量パーセントの結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、化合物または塩は、実質的結晶質である。結晶形態または実質的結晶形態の例には、単一結晶形態または異なる結晶形態の混合物が含まれる。特定の重量パーセンテージには、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、及び９９．９％が含まれる。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも７０％結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも８０％結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも８５％結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも９０％結晶質である化合物または塩を指す。一部の実施形態では、実質的結晶質は、少なくとも９５％結晶質である化合物または塩を指す。
【０１７２】
「水和物」という用語には、例えば、半水和物、一水和物、セスキ水和物、二水和物、及び三水和物が含まれる。一部の実施形態では、セスキ水和物などの水和物は、エタノール／蒸留水から本明細書において開示する化学成分を結晶化することにより調製することができる。一部の実施形態では、約ｐＨ４．５の５０ｍＭクエン酸水性緩衝液から本明細書において開示する化学成分を結晶化することにより、水和物を調製することができる。
【０１７３】
「接種」という用語は、結晶化を開始するために、結晶質物質を溶液または混合物に添加することを指す。
【０１７４】
一部の実施形態は、少なくとも特定の重量パーセンテージの化合物または塩が結晶質である化合物または塩を対象とする。一部の実施形態は、少なくとも特定の重量パーセンテージの化合物または塩が結晶質である化合物または塩を対象とする。特定の重量パーセンテージには、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％、及び９９．９％が含まれる。特定の重量パーセンテージの化合物または塩が結晶質である場合、残りの化合物または塩は、非晶質形態の化合物または塩である。特定の重量パーセンテージの化合物または塩が指定の結晶形態である場合、残りの化合物または塩は、非晶質形態の化合物または塩と、指定の結晶形態以外の１種または複数種の結晶形態の化合物または塩との何らかの組合せである。
【０１７５】
結晶形態の化合物または塩を、ＤＳＣプロファイルの１つまたは複数の温度（例えば、吸熱転移、溶融の開始など）を使用して特定する場合、それぞれの温度値は、所与の値±２℃を意味すると理解する。
【０１７６】
結晶形態の化合物または塩を、cm^{-1}として表されるラマンパターンの１つまたは複数のピークを使用して特定する場合、それは、別段に表さない限り、所与の値±０．２ｃ

m^{-1}を意味すると理解する。

【０１７７】

固体状形態のＩ－２５７ｂ。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態１無水化合物Ｉ－２５７（「Ｉ－２５７ｂ形態１」）を説明するには十分なものではあるが、それらすべてが必要とされるわけではない。

【０１７８】

図１は、ＣｕＫα放射線を使用して得た形態１の化合物Ｉ－２５７ｂＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。図１において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

【表３－１】

角度	相対強度

【表３－２】

（２シータ）°	
７．０	２．７％
９．４	５．６％
１０．２	７．５％
１３．０	１３．４％
１４．５	６２．５％
１７．５	１０．５％
１８．２	１５．４％
１８．６	９６．８％
１９．１	２９．０％
２０．７	４１．５％
２１．４	２３．８％
２１．７	７４．８％
２２．６	５３．９％
２４．０	３０．０％
２４．８	１９．１％
２５．２	１００．０％
２５．８	２７．２％
２６．７	１２．６％
２７．０	５．９％
２７．９	３８．０％
２９．１	２．７％

【０１７９】

一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、２θ角度２５．２°にピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、２５．２°及び１８．６°の２θ角度にピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、２５．２°、２１．７°、１８．６°、及び１４．５°の２θ角度にピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、２５．２°、２１．７°、１８．６°、１４．５°、２２．６°、２０．７°、及び２７．９°の２θ角度にピークを有す

るＸＲＰＤパターンを特長とする。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、２５．２°、２１．７°、１８．６°、１４．５°、２２．６°、２０．７°、２７．９°、２４．０°、１９．１°、２５．８°、及び２１．４°の２θ角度にピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．１°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．２°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．３°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、実質的に図１において示されているようなＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【０１８０】

一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４．５±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して４．１°、７．２°、及び１０．７°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるＸＲＰＤディフラクトグラムのピークを指す。「相対」とは、各ピークの観察された２θ角度が、基準ピークの２θ角度とそのピークの相対２θ角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが１４．２°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１８．３°、２１．４°、及び２４．９°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１４．３°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１８．４°、２１．５°、及び２５．０°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１４．４°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１８．５°、２１．６°、及び２５．１°の２θ角度を有することとなる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４．５±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して４．１°、６．２°、７．２°、８．１°、１０．７°、及び１３．４°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４．５±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して４．１°、４．６°、６．２°、６．９°、７．２°、８．１°、９．５°、１０．７°、１１．３°、及び１３．４°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、次いで、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが２５．２°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して－３．５°、－６．６°、及び－１０．７°の２θ角度を有することとなる。

【０１８１】

一部の実施形態では、本開示による化学成分は、実質的結晶質Ｉ－２５７ｂ形態１であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも７０重量％の結晶質Ｉ－２５７ｂ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも８０重量％の結晶質Ｉ－２５７ｂ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも９０重量％の結晶質Ｉ－２５７ｂ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも９５重量％の結晶質Ｉ－２５７ｂ形態１を含む。

【０１８２】

図８は、Ｉ－２５７ｂ形態１の示差走査熱分析（ＤＳＣ）プロファイルを示している。ＤＳＣサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、実質的に図８において示されているようなＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。図８は、約５７．８℃で開始し、約８３．２℃のピークを有する吸熱イベントを示している。図８はまた、約１３５．０℃で開始し、約１４３．８℃のピークを有する吸熱イベントを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、約５７．８℃で開始する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、約８３．２℃のピークを有する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、約

１３５．０℃で開始する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、約１４３．８℃のピークを有する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。

【０１８３】

図９は、Ｉ－２５７ｂ形態１の熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示している。ＴＧＡサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。図９は、７９．５℃に至るまでの重量損失が約２．７％であることを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、実質的に図９において示されているようなＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、７９．５℃に至るまでの重量損失が約２．７％であるＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。

【０１８４】

図１０は、５００ｃｍ$^{-1}$～３０００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２５７ｂ形態１のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、実質的に図１０において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。図１１は、２００ｃｍ$^{-1}$～１６００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２５７ｂ形態１のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、実質的に図１１において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。

【０１８５】

一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４５０ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１５７２ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４２２ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、７５４ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４５０、１５７２、１４２２、及び７５４ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４５０、１５７２、及び１４２２ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、１４５０及び１５７２ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。

【０１８６】

一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、次の特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも１つによって特徴付けられる。

（Ｉ－ｉ）２５．２°、２１．７°、１８．６°、及び１４．５°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターン、

（Ｉ－ｉｉ）実質的に図８において示されているようなＤＳＣプロファイル、

（Ｉ－ｉｉｉ）実質的に図９において示されているようなのＴＧＡプロファイル、

（Ｉ－ｉｖ）実質的に図１０において示されているようなラマンパターン、

（Ｉ－ｖ）実質的に図１１において示されているようなラマンパターン。

【０１８７】

一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも２つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも３つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも４つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５７ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の５つすべてによって特徴付けられる。

【０１８８】

Ｉ－２６３ａの固体態形態。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態１無水化合物Ｉ－２６３ａ（「Ｉ－２６３ａ形態１」）を説明するには十分なものではあるが、それらすべてが必要とされるわけではない。

【０１８９】

図２は、ＣｕＫα放射線を使用して得た形態１の化合物Ｉ－２６３ａのＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。図２において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

【表４－１】

角度（２シータ）	相対強度
４．７	８．１％
７．１	１１．７％
９．５	１０．８％
９．７	１３．１％
１３．３	５．５％
１４．１	９．０％
１５．１	１８．５％
１６．３	１３．７％
１７．０	１３．６％
１７．７	６．６％
１７．９	１２．６％
１８．２	１２．０％
１８．９	２９．４％
１９．５	３７．２％
２０．１	１０．１％
２０．５	９．２％
２１．６	１００．０％

【表４－２】

２２．６	７．２％
２３．５	１４．６％
２４．６	６．１％
２６．３	１９．６％
２７．２	２１．２％
２８．８	１３．６％

【０１９０】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、２θ角度２１．６°のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、２１．６°及び１９．５°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、２１．６°、１９．５°、１８．９°、及び２７．２°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、２１．６°、１９．５°、１８．９°、２７．２°、２６．３°、１５．１°、及び２３．５°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、２１．６°、１９．５°、１８．９°、２７．２°、２６．３°、１５．１°、２３．５°、１６．３°、１７．０°、２８．８°、及び９．７°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．１°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．２°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．３°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、実質的に図２において示されているようなＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【０１９１】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１８．９±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して０．６°、２．７°、及び８．３°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるＸＲＰＤディフラクトグラムのピークを指す。「相対」とは、各ピークの観察された２θ角度が、基準ピークの２θ角度とそのピークの相対２θ角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが１８．６°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１９．２°、２１．３°、及び２６．９°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１８．７°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１９．３°、２１．４°、及び２７．０°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１８．８°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１９．４°、２１．５°、及び２７．１°の２θ角度を有することとなる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１８．９±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して－３．８°、０．６°、２．７°、４．６°、７．４°、及び８．３°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１８．９±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して－９．２°、－３．８°、－２．６°、－１．９°、０．６°、２．７°、４．６°、７．４°、及び８．３°、及び９．９°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが２１．６°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して－２．７°、－２．１°、及び５．６°の

２θ角度を有することとなる。

【０１９２】

一部の実施形態では、本開示による化学成分は、実質的結晶質Ｉ－２６３ａ形態１であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも７０重量％の結晶質Ｉ－２６３ａ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも８０重量％の結晶質Ｉ－２６３ａ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも９０重量％の結晶質Ｉ－２６３ａ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも９５重量％の結晶質Ｉ－２６３ａ形態１を含む。

【０１９３】

図４は、Ｉ－２６３ａ形態１の示差走査熱分析（ＤＳＣ）プロファイルを示している。ＤＳＣサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、実質的に図４において示されているようなＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。図４は、約１７９．４℃で開始し、約１８４．０℃のピークを有する吸熱イベントを示している。図４はまた、約２７９．０℃で開始し、約２８２．４℃のピークを有する発熱イベントを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、約１７９．４℃で開始する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、約１８４．０℃のピークを有する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、約２７９．０℃で開始する発熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、約２８２．４℃のピークを有する発熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。

【０１９４】

図５は、Ｉ－２６３ａ形態１の熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示している。ＴＧＡサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。図５は、１７０．４℃に至るまでの重量損失が約０．９％であることを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、実質的に図５において示されているようなＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１７０．４℃に至るまでの重量損失が約０．９％であるＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。

【０１９５】

図６は、５００ｃｍ$^{-1}$～３０００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２６３ａ形態１のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、実質的に図６において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。図７は、２００ｃｍ$^{-1}$～１６００ｃｍ$^{-1}$の領域のデータを含む、Ｉ－２６３ａ形態１のラマンパターンを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、実質的に図７において示されているようなラマンパターンによって特徴付けられる。

【０１９６】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１４４１ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１６０４ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１５８３ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１３８１ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１４４１、１６０４、１５８３、及び１３８１ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１４４１、１６０４、及び１５８３ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、１４４１及び１６０４ｃｍ$^{-1}$のピークを有するラマンパターンによって特徴付けられる。

【０１９７】
一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、次の特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも１つによって特徴付けられる。
（Ｉ－ｉ）２１．６°、１９．５°、１８．９°、及び２７．２°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターン、
（Ｉ－ｉｉ）実質的に図４において示されているようなＤＳＣプロファイル、
（Ｉ－ｉｉｉ）実質的に図５において示されているようなＴＧＡプロファイル、
（Ｉ－ｉｖ）実質的に図６において示されているようなラマンパターン、
（Ｉ－ｖ）実質的に図７において示されているようなラマンパターン。
【０１９８】
一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも２つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも３つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも４つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の５つすべてによって特徴付けられる。
【０１９９】
一部の実施形態では、化学成分Ｉ－２６３ａは、水和物である。一部の実施形態では、化学成分Ｉ－２６３ａは、セスキ水和物である。一部の実施形態では、化学成分Ｉ－２６３ａは、２～３当量のH_2Oを含む水和物である。
【０２００】
Ｉ－２６３ａ形態２。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態２セスキ水和物化合物Ｉ－２６３ａ（「Ｉ－２６３ａ形態２」）を説明するには十分なものではあるが、それらすべてが必要されるわけではない。Ｉ－２６３ａ形態２は、水（例えば、蒸留水）及び有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、ホルムアミド、または１，４－ジオキサンを含有する溶媒系からＩ－２６３ａを結晶化させることによって調製することができる。
【０２０１】
図１４は、ＣｕＫα放射線を使用して得たＩ－２６３ａ形態２のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。図１４において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。
【表５－１】

角度 （２シータ）	相対 強度
３．１	２１．４％
９．４	６．２％
１０．１	４．４％

【表５－２】

１０．９	１２．７％
１１．９	１１．２％
１３．０	３２．８％
１４．２	４．０％
１５．５	５．９％
１６．８	６．０％
１７．９	７．３％
１９．０	１００．０％
１９．５	４．４％
２０．４	４．２％
２１．１	１０．２％
２２．０	２８．３％
２２．４	１２．２％
２２．９	６．０％
２４．０	９．４％
２５．１	１０．２％
２６．２	１１．６％
２７．１	１４．０％
３１．４	６．３％

【０２０２】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、２θ角度１９．０°のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、１９．０°及び１３．０°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、１９．０°、１３．０°、２２．０°、及び３．１°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、１９．０°、１３．０°、２２．０°、３．１°、２７．１°、１０．９°、及び２２．４°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、１９．０°、１３．０°、２２．０°、３．１°、２７．１°、１０．９°、２２．４°、２６．２°、１１．９°、２５．１°、及び２１．１°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．１°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．２°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．３°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、実質的に図１４において示されているようなＸ

ＲＰＤパターンによって特徴付けられる。
【０２０３】
一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、３．１±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して９．９°、１５．９°、及び１８．９°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるＸＲＰＤディフラクトグラムのピークを指す。「相対」とは、各ピークの観察された２θ角度が、基準ピークの２θ角度とそのピークの相対２θ角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが２．８°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１２．７°、１８．７°、及び２１．７°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが２．９°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１２．８°、１８．８°、及び２１．８°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが３．０°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１２．９°、１８．９°、及び２１．９°の２θ角度を有することとなる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、３．１±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して７．８°、９．９°、１５．９°、１８．９°、１９．３°、及び２４．０°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、３．１±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して７．８°、８．８°、９．９°、１５．９°、１８．０°、１８．９°、１９．３°、２２．０°、２３．１°、及び２４．０°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。当業者が、多形形態の物質の情報を提供するもの判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが１９．０°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して、－１５．９°、－６．０°、及び３．０°の２θ角度を有することになる。
【０２０４】
Ｉ－２６３ａ形態２のカール・フィッシャー測定は、約４．８％の含水率を示す。Ｉ－２６３ａ形態２の熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルは、温度速度変化が約１０℃／分である場合に、温度の関数としての、５０．７℃に至るまでのサンプルの重量損失パーセントが、約５％であることを示し得る。ＴＧＡプロファイルはまた、温度速度変化が約１０℃／分である場合に、温度の関数としての、２５２．８℃に至るまでのサンプルの重量損失パーセントが、約１０．１％であることを示し得る。Ｉ－２６３ａ形態２の示差走査熱分析（ＤＳＣ）プロファイルは、温度速度変化が約１０℃／分である場合の、Ｉ－２６３ａ形態２のサンプルの温度の関数としての熱流に関して、下記を示し得る。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、約４７．７℃のピークを有する吸熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、約６０．７℃のピークを有する吸熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、約７３．８℃のピークを有する吸熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、約１３２．９℃のピークを有する発熱イベントによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、約１４９．３℃のピークを有する発熱イベントによって特徴付けられる。
【０２０５】
一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、次の特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｖ）の少なくとも１つによって特徴付けられる。
（Ｉ－ｉ）図１４において示されているように、３．１°、１３．０°、１９．０°、及び２２．０°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターン、
（Ｉ－ｉｉ）約４７．７℃のピークを有する吸熱イベント、約６０．７℃のピークを有する吸熱イベント、約７３．８℃のピークを有する吸熱イベント、約１３２．９℃のピークを有する発熱イベント、及び約１４９．３℃のピークを有する発熱イベントの少なくとも２つによって特徴付けられるＤＳＣプロファイル、
（Ｉ－ｉｉｉ）５０．７℃に至るまでの重量損失が約５％であること、及び２５２．８℃

に至るまでの重量損失が約１０．１％であること少なくとも１つによって特徴付けられるＴＧＡプロファイル、
（Ｉ－ｉｖ）カール・フィッシャー測定による約４．８％の含水率。
【０２０６】
一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｖ）の少なくとも２つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｖ）の少なくとも３つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態２は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｖ）の４つすべてによって特徴付けられる。
【０２０７】
Ｉ－２６３ａ形態３。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態３水和物化合物Ｉ－２６３ａ（「Ｉ－２６３ａ形態３」）を説明するには十分なものではあるが、それらすべてが必要とされるわけではない。Ｉ－２６３ａ形態３は、約ｐＨ４．５の５０ｍＭクエン酸水性緩衝液からＩ－２６３ａを結晶化させることによって調製することができる。
【０２０８】
図１５は、ＣｕＫα放射線を使用して得たＩ－２６３ａ形態３のＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。図１５において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。
【表６－１】

角度 （２シータ）	相対 強度
９．０	１４．０％
９．９	１９．８％
１２．４	２３．２％
１４．６	１４．９％
１５．６	１００．０％
１６．２	５５．０％
１７．１	１８．８％

【表６－２】

１７．８	２４．１％
１８．０	４４．１％
１８．３	２１．９％
１９．２	３５．０％
１９．４	２７．０％
２０．０	３９．３％
２０．３	２６．７％
２０．７	２６．３％
２１．３	１８．４％
２１．８	２５．６％
２２．３	２９．２％
２３．１	３１．４％
２３．９	１５．４％
２４．９	１７．９％
２５．４	２５．６％
２７．２	１３．２％

【０２０９】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、２θ角度１５．６°のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１５．６°及び１６．２°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１５．６°、１６．２°、１８．０°、及び２０．０°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１５．６°、１６．２°、１８．０°、１９．２°、２０．０°、２２．３°、及び２３．１°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１５．６°、１６．２°、１８．０°、１９．２°、２０．０°、２２．３°、２３．１°、２０．３°、２０．７°、２１．８°、及び２５．４°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．１°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．２°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．３°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、実質的に図１４において示されているようなＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【０２１０】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１５．６±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して０．６°、２．４°、及び４．４°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、

当業者が多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるＸＲＰＤディフラクトグラムのピークを指す。「相対」とは、各ピークの観察された２θ角度が、基準ピークの２θ角度とそのピークの相対２θ角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが１５．３°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１５．９°、１７．７°、及び１９．７°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１５．４°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１６．０°、１７．８°、及び１９．８°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１５．５°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１６．１°、１７．９°、及び１９．９°の２θ角度を有することとなる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１５．６±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して０．６°、２．４°、３．６°、４．４°、６．７°、及び７．５°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１５．６±０．３°の２θ角度を有する基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して０．６°、２．４°、３．６°、４．４°、４．７°、５．１°、６．２°、６．７°、７．５°、及び９．８°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが１８．０°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して－２．４°、－１．８°、及び２．０°の２θ角度を有することとなる。

【０２１１】

図１６は、Ｉ－２６３ａ形態３の熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示している。ＴＧＡサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。図１６は、１１０．３℃に至るまでの重量損失が約７．６％をであることを示している。図１６はまた、２３７．８℃に至るまでの重量損失が約１５．２％であることを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、実質的に図１６において示されているようなＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、１１０．３℃に至るまでの重量損失が約７．６％であることを示すＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、２３７．８℃に至るまでの重量損失が約１５．２％であることを示すＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。ＴＧＡプロファイルにおいて示されている１１０．３℃に至るまでの約７．６％の重量損失は、約２～約３モル当量のH_2Oの含水量と一致する。

【０２１２】

図１７は、Ｉ－２６３ａ形態３の示差走査熱分析（ＤＳＣ）プロファイルを示している。ＤＳＣサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、実質的に図１７において示されているようなＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。図１７は、約５０．１℃で開始し、約７２．３℃のピークを有する吸熱イベントを示している。図４はまた、約１４８．０℃で開始し、約１６４．３℃のピークを有する発熱イベントを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、約５０．１℃で開始する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、約７２．３℃のピークを有する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、約１４８．０℃で開始する発熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、約１６４．３℃のピークを有する発熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。

【０２１３】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３の化合物Ｉ－１０１は、次の特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｉｉ）の少なくとも１つによって特徴付けられる。

（Ｉ－ｉ）図１５において示されているような、１５．６°、１６．２°、１８．０°、

及び２０．０°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターン、
（Ｉ－ｉｉ）実質的に図１７において示されているようなＤＳＣプロファイル、
（Ｉ－ｉｉｉ）実質的に図１６において示されているようなＴＧＡプロファイル。

【０２１４】

一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｉｉ）の少なくとも２つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２６３ａ形態３は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｉｉ）の３つすべてによって特徴付けられる。

【０２１５】

Ｉ－２５６ｂの固体態形態。特徴情報の分類を本明細書中に提供する。これは、結晶形態１無水化合物Ｉ－２５６ｂ（「Ｉ－２５６ｂ形態１」）を説明するには十分なものではあるが、それらすべてが必要とされるわけではない。

【０２１６】

図３は、ＣｕＫα放射線を使用して得た形態１の化合物Ｉ－２５６ｂのＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを示す。図３において特定されるピークには、下記の表において列挙するものが含まれる。

【表７－１】

角度 （２シータ）	相対強度
１１．９	１０．１％
１４．８	９．９％
１５．５	１５．４％
１６．３	３７．４％
１７．５	２８．３％
１８．７	３４．８％

【表７－２】

１８．９	４４．０％
１９．７	２０．２％
２０．１	４５．９％
２０．６	３０．０％
２１．１	１００．０％
２１．８	１５．１％
２２．８	５５．５％
２３．３	３２．１％
２４．１	２３．８％
２５．８	１０．２％
２６．２	１０．３％
２７．０	３８．３％
２７．５	２３．６％
２７．８	１９．６％
２８．８	５．４％

【０２１７】

一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、２θ角度２１．１°のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、２１．１°及び２２．８°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、２１．１°、２２．８°、２０．１°、及び１８．９°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、２１．１°、２２．８°、２０．１°、１８．９°、２７．０°、１６．３°、及び１８．７°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、２１．１°、２２．８°、２０．１°、１８．９°、２７．０°、１６．３°、１８．７°、２３．３°、１７．５°、２４．１°、及び２７．５°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．１°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．２°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、上記２θ角度は、±０．３°の許容誤差を有する。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、実質的に図３において示されているようなＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。

【０２１８】

一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、１８．９±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して１．２°、２．２°、及び３．９°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。「基準ピーク」という用語は、当業者が、多形形態の物質の情報を提供するものと判断する、すなわち、機器ノイズから識別されるＸＲＰＤディフラクトグラムのピークを指す。「相対」とは、各ピークの観察

された２θ角度が、基準ピークの２θ角度とそのピークの相対２θ角度との合計となることを意味する。例えば、基準ピークが１８．６°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１９．８°、２０．８°、及び２２．５°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１８．７°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、１９．９°、２０．９°、及び２２．６°の２θ角度を有することとなり、基準ピークが１８．８°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、２０．０°、２１．０°、及び２２．７°の２θ角度を有することとなる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、１８．９±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して－２．６°、－０．２°、１．２°、２．２°、３．９°、及び８．１°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、±０．３°の２θ角度の基準ピークを有し、かつ基準ピークに対して－２．６°、－１．４°、－０．２°、１．２°、２．２°、３．９°、４．４°、５．２°、８．１°、及び８．６°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。当業者が多形形態物質の情報を提供するものと判断するピークのいずれも、基準ピークとして機能し得、その相対ピークを計算することができる。例えば、基準ピークが２１．１°の２θ角度を有する場合、相対ピークは、基準ピークに対して－２．２°、－１．０°、及び１．７°の２θ角度を有することとなる。

【０２１９】

一部の実施形態では、本開示による化学成分は、実質的結晶質Ｉ－２５６ｂ形態１であるか、またはそれを含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも７０重量％の結晶質Ｉ－２５６ｂ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも８０重量％の結晶質Ｉ－２５６ｂ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも９０重量％の結晶質Ｉ－２５６ｂ形態１を含む。一部の実施形態では、本開示による化学成分は、少なくとも９５重量％の結晶質Ｉ－２５６ｂ形態１を含む。

【０２２０】

図１２は、Ｉ－２５６ｂ形態１の示差走査熱分析（ＤＳＣ）プロファイルを示している。ＤＳＣサーモグラムは、熱流量をサンプルの温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、実質的に図１２において示されているようなＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。図１２は、約１５７．７℃で開始し、約１６３．９℃のピークを有する吸熱イベントを示している。図１２はまた、約１６７．１℃で開始し、約１７２．６℃のピークを有する発熱イベントを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、約１５７．７℃で開始する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、約１６３．９℃にピークを有する吸熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、約１６７．１℃で開始する発熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、約１７２．６℃のピークを有する発熱イベントを有するＤＳＣプロファイルによって特徴付けられる。

【０２２１】

図１３は、Ｉ－２５６ｂ形態１の熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示している。ＴＧＡサーモグラムは、サンプルの重量損失パーセントを温度の関数としてプロットしており、この場合、温度速度変化は、約１０℃／分である。図１３は、１４１．３℃に至るまでの重量損失が約０．３％であることを示している。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、実質的に図１３において示されているようなＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、１４１．３℃に致るまでの重量損失が約０．３％であるＴＧＡプロファイルによって特徴付けられる。

【０２２２】

一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、次の特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｉｉ）の少なくとも１つによって特徴付けられる。

（Ｉ－ｉ）２１．１°、２２．８°、２０．１°、及び１８．９°の２θ角度のピークを有するＸＲＰＤパターン、
（Ｉ－ｉｉ）実質的に図１２において示されているようなＤＳＣプロファイル、
（Ｉ－ｉｉｉ）実質的に図１３において示されているようなＴＧＡプロファイル。
【０２２３】
一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｉｉ）の少なくとも２つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも３つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｖ）の少なくとも４つによって特徴付けられる。一部の実施形態では、Ｉ－２５６ｂ形態１は、特徴（Ｉ－ｉ）～（Ｉ－ｉｉｉ）の３つすべてによって特徴付けられる。
【０２２４】
以上で考察したとおり、本開示は、ＳＡＥの阻害薬として有用である化学成分を提供し、したがって、本化学成分は、増殖性、炎症性、心臓血管、及び神経変性障害を処置するために有用であり得る。
【０２２５】
本開示の化学成分及び医薬組成物は、がんを処置するために有用であり得る。本明細書において使用する場合、「がん」という用語は、細胞増殖、細胞分化の低下、周囲組織を侵襲する不適切な能力、及び／または異所性部位で新たな成長を確立する能力が制御不能または調節不能であることによって特徴付けられる細胞障害を指す。「がん」という用語には、充実性腫瘍及び血液由来腫瘍（血液悪性疾患）が含まれるが、これらに限定されない。「がん」という用語は、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液、及び血管の疾患を包含する。「がん」という用語はさらに、原発性及び転移がんを包含する。
【０２２６】
したがって、一部の実施形態では、本開示は、がんの処置において使用するための式（Ｉ）の化学成分、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一部の実施形態では、本開示は、式（Ｉ）の化学成分、またはその薬学的に許容される塩を含む、がんを処置するための（本明細書において記載されるような）医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、がんを処置するための（本明細書において記載されるような）医薬組成物を調製するための、式（Ｉ）の化学成分、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一部の実施形態では、本開示は、がんを処置するための有効量の式（Ｉ）の化学成分、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。一部の実施形態では、本開示は、がんの処置において使用するための医薬品を調製するための、式（Ｉ）の化学成分、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０２２７】
開示の阻害薬で処置することができる充実性腫瘍の非限定的例には、膵臓がん、侵襲性膀胱がんを含む膀胱がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、胃がん、転移性乳がんを含む乳がん、アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺がんを含む前立腺がん、例えば、転移性腎細胞がんを含む腎臓がん、例えば、肝細胞がん及び肝臓内胆管を含む肝臓がん、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、扁平上皮肺がん、細気管支肺胞がん腫（ＢＡＣ）、肺の腺がん、及び小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）を含む肺及び気管支がん、例えば、進行性上皮性または原発性腹膜がんを含む卵巣がん、子宮頸がん、例えば、子宮体部及び子宮頸を含む子宮がん、子宮内膜がん、胃がん、食道がん、例えば、頭頚部の扁平上皮細胞がん、鼻咽頭がん、口腔及び咽頭を含む頭頚部がん、黒色腫、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌がん、例えば、膠腫／神経膠芽細胞腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形神経膠芽細胞腫、及び成人未分化神経膠星状細胞腫を含む脳がん、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌、骨がん、ならびに軟部組織肉腫が含まれる。
【０２２８】
開示の阻害薬で処置することができる血液悪性疾患の非限定的例には、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、促進ＣＭＬ及びＣＭＬ急性転化期（ＣＭＬ－ＢＰ）を含む慢性骨髄性白血

病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、ホジキン病（ＨＤ）、濾胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を含むＢ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（ＭＭ）、アミロイドーシス、ワルデンストロームマクログロブリン血症、不応性貧血（ＲＡ）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（ＲＡＲＳ）、（過剰芽球を伴う不応性貧血（ＲＡＥＢ）、及び形質転換におけるＲＡＥＢ（ＲＡＥＢ－Ｔ）を含む骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、辺縁帯リンパ腫、くすぶり型多発性骨髄腫、ならびに骨髄増殖性症候群が含まれる。

【０２２９】

一部の実施形態では、本開示の化学成分は、乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、ＮＨＬの処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、無痛ＮＨＬの処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、または辺縁帯リンパ腫の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、びまん性大Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）または慢性リンパ球性リンパ腫（ＣＬＬ）の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、多発性骨髄腫の処置に適している。一部の実施形態では、本開示の化学成分は、ＡＬＬ、ＡＭＬ、またはＭＤＳの処置に適している。

【０２３０】

他の実施形態では、本開示の化学成分は、アレルギー／アナフィラキシー、急性及び／または慢性炎症、関節リウマチ、自己免疫障害、血栓症、高血圧、心臓肥大、心不全、ハンチントン病、ならびにアルツハイマーを含むがこれらに限定されない炎症性、心臓血管、及び神経変性障害の処置に適している。

【０２３１】

したがって、本開示の別の態様では、医薬組成物を提供するが、これらの組成物は、本明細書に記載されるような化学成分のいずれかを含み、任意に、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む。ある特定の実施形態では、これらの組成物は任意に、１種または複数種の追加の治療薬をさらに含む。

【０２３２】

本開示のある種の化学成分が、処置のために遊離形態で存在し得るか、または適切な場合には、その薬学的に許容される誘導体として存在し得ることも理解されたい。本開示によれば、薬学的に許容される誘導体には、必要とする患者に投与すると、本明細書に別途記載されるような化学成分、またはその代謝産物もしくは残基を、直接的または間接的に提供することができる薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、または他の任意の付加物もしくは誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【０２３３】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、適正な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴うことなく、ヒト及び他の哺乳動物の組織と接触させて使用することに適していて、かつ合理的なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。「薬学的に許容される塩」は、受容者に投与すると、本開示の化合物またはその阻害活性な代謝産物もしく残基を直接的または間接的に提供することができる本開示の化合物の任意の非毒性塩またはエステルの塩を意味する。本明細書において使用する場合、「その阻害活性な代謝産物または残基」は、その代謝産物または残基もＳＡＥの阻害薬であることを意味する。

【０２３４】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１９７７，６６，１－１９において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本開示の化学成分には、薬学的に許容される塩、例えば、適切な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが含まれる。薬

学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸と共に、または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸と共に、または当技術分野で使用される他の方法、例えば、イオン交換を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプト酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及びN^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$塩が含まれる。本開示はまた、本明細書において開示する化学成分の任意の塩基性窒素含有基の第四級化を企図している。そのような第四級化によって、水溶性もしくは油溶性または分散性生成物を得ることができる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切な場合には、対イオン、例えば、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシラート、スルファート、ホスファート、ニトラート、低級アルキルスルホナート、及びアリールスルホナートを使用して形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンカチオンを含む。

【０２３５】

上記のとおり、本開示の薬学的に許容される組成物はさらに、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含み、これらには、本明細書において使用する場合、所望の特定の剤形に適した、任意及びすべての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などが含まれる。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８０）では、薬学的に許容される組成物の製剤化において使用される様々な担体、及びそれを調製するための公知の技術を開示している。任意の従来の担体媒体が、例えば、何らかの望ましくない生物学的作用をもたらすか、さもなければ、薬学的に許容される組成物の他の任意の成分（複数可）と有害に相互作用することにより、本開示の化学成分と不適合となる場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内のものであると企図される。薬学的に許容される担体として機能し得る物質の一部の例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩（リン酸緩衝溶液を含むむが、これに限定されない）、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びバレイショデンプン、セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤用ろう、油、例えば、ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油、グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコー

ル、エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、寒天、緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質不含水、等張性生理食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、ならびに非毒性適合性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムが含まれるが、これらに限定されない。さらに、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤も、配合者の判断に従って、組成物中に存在させることができる。一部の実施形態では、本開示の薬学的に許容される組成物は、式（Ｉ）の化合物（５ｍｇ／ｍＬ）、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテル、ナトリウム塩（Ｃａｐｔｉｓｏｌ（登録商標））（Ｌｉｇａｎｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ）（１０重量体積％）（その組成物は、２５ｍＭ　ＨＣｌ及びH_3PO_4を使用して２±０．２のｐＨに調節される）、及び注射用水（適量～全容量、例えば、５ｍＬまたは１０ｍＬ）を含む。一部の実施形態では、本開示の薬学的に許容される組成物は、式（Ｉ）の化合物（１０ｍｇ／ｍＬ）、β－シクロデキストリンスルホブチルエーテル、ナトリウム塩（Ｃａｐｔｉｓｏｌ（登録商標））（Ｌｉｇａｎｄ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ）（１０重量体積％）（その組成物は、５０ｍＭ　H_3PO_4を使用して２±０．２のｐＨに調節される）、及び注射用水（適量～全容量、例えば、１０ｍＬ）を含む。

【０２３６】

また別の態様では、増殖性、炎症性、心臓血管、または神経変性障害の処置方法であって、有効量の化学成分または医薬組成物をそれが必要な対象に投与することを含む、方法を提供する。本開示のある特定の実施形態では、化学成分または医薬組成物の「有効量」は、増殖性、炎症性、感染性、神経学的、または心臓血管障害の処置に有効な量であるか、またはがんの処置に有効な量である。他の実施形態では、化学成分の「有効量」は、ＳＡＥの結合を阻害する量である。

【０２３７】

化学成分及び組成物を、本開示の方法により、疾患の処置に有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与してよい。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象ごとに異なる。本開示の化学成分は往々にして、投与を容易にし、かつ投薬量を均一にするために、投薬単位形態で製剤化される。「投薬単位形態」という表現は、本明細書において使用する場合、処置を受ける患者に適した薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかしながら、本開示の化学成分及び組成物の１日総使用量は、適正な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることを理解されたい。任意の特定の患者または生体での具体的な有効用量レベルは、処置される疾患及び疾患の重症度、使用される特定の化学成分の活性、使用される特定の組成物、患者の年齢、体重、全身健康、性別、及び食事、使用される特定の化学成分の投与時間、投与経路、及び排泄率、処置期間、使用される特定の化学成分と組み合わせてまたはそれと同時に使用される薬物、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む様々な因子によって決定されることとなる。「患者」という用語は、本明細書において使用する場合、動物、例えば、ヒトなどの哺乳動物を意味する。

【０２３８】

本開示の薬学的に許容される組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口または経鼻噴霧剤などとして、経口、直腸、非経口、槽内、膣内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤、ローション剤、膏薬、または滴剤によって）、頬側投与することができる。ある特定の実施形態では、本開示の化学成分を、所望の治療効果を得るために、１日１回または複数回で、１日当たり対象の体重につき約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの投薬量レベルで経口または非経口投与してよい。

【０２３９】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性化学成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤、例えば、水また

は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物などを含有してよい。不活性な希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに芳香剤を含むことができる。

【０２４０】

公知の技術に従って、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、注射用製剤、例えば、無菌注射用水性または油性懸濁剤を製剤化してもよい。無菌注射用製剤はまた、無菌注射用液剤、懸濁剤、または乳剤を含む非毒性希釈剤または溶媒であってよく、例えば、１，３－ブタンジオールを含む液剤であってよい。許容される使用可能なビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液Ｕ．Ｓ．Ｐ．、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌不揮発性油を従来どおり、溶媒または懸濁媒として使用する。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用することができる。加えて、脂肪酸、例えば、オレイン酸を、注射剤の調製において使用する。

【０２４１】

例えば、細菌保持フィルターを介する濾過によって、または使用前に無菌水または他の無菌注射用媒体中に溶解または分散させることができる無菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、注射用配合物を滅菌することができる。

【０２４２】

本開示の化学成分の作用を延長するために、皮下または筋肉内注射の化学成分の吸収の速度を減速させることが望ましい場合が多い。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。さらに、化学成分の吸収速度は、その溶解速度によって決定され、その溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態によって決定され得る。代替として、非経口投与された化学成分形態の吸収の遅延は、油ビヒクルに化学成分を溶解または懸濁させることによって達成される。生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド－ポリグリコリド中で化学成分のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって、注射用デポ剤形態は作製される。化学成分対ポリマーの割合、及び使用する特定のポリマーの性質に応じて、化学成分放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。体組織と適合するリポソームまたはマイクロ乳剤中に化学成分を封入することによって、注射用デポ製剤も調製される。

【０２４３】

直腸または膣投与用の組成物は、例えば、本開示の化学成分と適切な非刺激性添加剤または担体、例えば、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔で溶融して、活性化学成分を放出するカカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ろうとを混合することによって調製され得る坐剤である。

【０２４４】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化学成分は、少なくとも１種の不活性な薬学的に許容される添加剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに／またはａ）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、ｂ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアラビアゴムなど、ｃ）保湿剤、例えば、グリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、バレイショもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステア

ラートなど、ｈ）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、ならびにｉ）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにそれらの混合物と混合されている。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含んでよい。

【０２４５】

同様の種類の固体組成物をまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤において、充填剤として使用することもできる。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形を、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングと共に調製することができる。それらは任意に、不透明化剤を含有してもよく、かつ、または例えば、腸管の特定の部分において、活性成分（複数可）の放出のみを任意に遅延させる組成物のものであってよい。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー物質及びろうが含まれる。同様の種類の固体組成物をまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤において、充填剤として使用することもできる。

【０２４６】

活性化学成分はまた、上記１種または複数種の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態のものであり得る。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングと共に調製することができる。そのような固体剤形では、活性化学成分を、少なくとも１種の不活性な希釈剤、例えば、スクロース、ラクトース、またはデンプンと混合してもよい。そのような剤形はまた、通常の実施のとおり、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、製錠滑沢剤及び他の製錠補助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースを含んでよい。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合には、剤形はまた、緩衝剤を含んでよい。これらは、不透明化剤を任意に含有してよく、かつ、または例えば、腸管の特定の部分において、活性成分（複数可）の放出のみを、任意に遅延させる組成物のものであってよい。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー物質及びろうが含まれる。

【０２４７】

本開示の化学成分を局所または経皮投与するための剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。活性成分を、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る場合には、任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合する。眼製剤、耳用滴剤、及び点眼剤も、本開示の範囲内のものと企図される。加えて、本開示では、化学成分が身体に送達されるのを制御する追加の利点を有する経皮貼付剤の使用を企図している。化学成分を適正な媒体中に溶解または分散させることによって、そのような剤形を作製することができる。皮膚を通過する化学成分の流量を増大させるために、吸収促進剤を使用することもできる。速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化学成分を分散させることによって、速度を制御することができる。

【０２４８】

一部の実施形態では、本開示の化学成分またはその医薬組成物を、抗がん薬と併せて投与する。本明細書において使用する場合、「抗がん薬」という用語は、がんを処置する目的で、がんを有する対象に投与される任意の薬剤を指す。併用療法は、治療薬を同時に、または順に投与することを含む。代替として、治療薬を、１つの組成物に合わせることができ、それを患者に投与する。

【０２４９】

一実施形態では、本開示の化学成分を、他の治療薬と組み合わせて使用する。一部の実施形態では、追加の治療薬を、ＳＡＥの他の阻害薬から選択する。他の実施形態では、本開示の化学成分を、細胞傷害性薬物からなる群から選択される治療薬、放射線療法、及び免疫療法と併せて投与する。一部の実施形態では、本開示の化学成分を、ＤＬＢＣＬ及び

ＣＬＬを含む再発／難治性非ホジキンリンパ腫を処置するための化学療法レジメンと組み合わせて使用することができる。化学療法レジメンには、限定されないが、Ｒ－ＩＣＥ（リツキシマブ、イホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド）、Ｒ－ＤＨＡＰ（リツキシマブ、デキサメタゾン、高用量シタラビン、及びシスプラチン）、及びＲ－ＧＤＰ（リツキシマブ、ゲムシタビン、シスプラチン、及びデキサメタゾン）が含まれる。本発明の範囲内に留まりながら、他の組合せを試みてもよいことは理解されたい。

【０２５０】

それらの追加の薬剤を、提供する併用療法とは別に、複数の投与レジメンの一部として投与してもよい。代替として、それらの薬剤は、本開示の化学成分と一緒に混合された単一剤形の一部であってよい。併用療法の一部として投与する場合、２種の治療薬を同時に、順に、または断続的にに提供してもよい。本明細書に記載の治療指標のいずれかに合わせて、併用療法を使用することができる。一部の実施形態では、併用療法は、患者の増殖性障害（例えば、がん）の処置を目的とするものである。一部の実施形態では、増殖性障害は、乳がん、肺がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、または急性リンパ芽球性白血病である。

【０２５１】

本開示の別の態様は、生体試料または患者においてＳＡＥ活性を阻害することに関し、その方法は、患者に、式（Ｉ）の化学成分、または上記化学成分を含む組成物を投与すること、または上記生体試料とそれらとを接触させることを含む。「生体試料」という用語には、本明細書において使用する場合、一般に、ｉｎ　ｖｉｖｏ、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、及びｅｘ　ｖｉｖｏ物質が含まれ、かつ限定されないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得られた生検物質またはその抽出物、及び血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液、またはその抽出物も含まれる。

【０２５２】

本開示のまた別の態様は、単一パッケージ内に別々のコンテナを含むキットであって、ＳＡＥが関与する１種または複数種の障害、症状、及び疾患の処置において使用するために、本明細書において開示する化合物またはその医薬組成物及び／もしくは塩を１種または複数種の薬学的に許容される担体と組み合わせて提供する、キットを提供することである。

【０２５３】

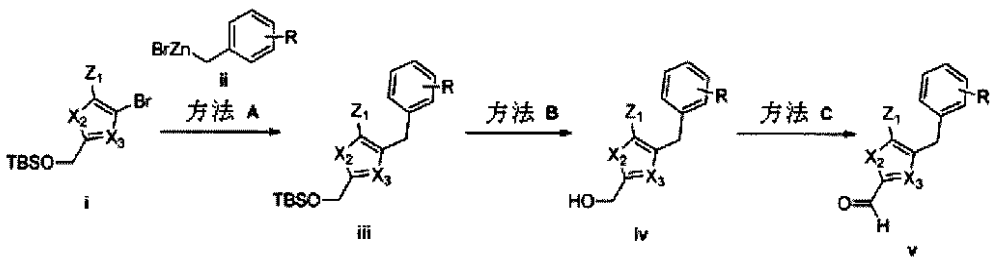
一般合成法及び中間体

本開示及び当技術分野の知識を考慮し、かつ／または下記に示すスキーム及び合成例を参照することによって、当業者は、本開示の化学成分を調製することができる。例示的な合成経路を、下記のスキーム及び実施例において記述する。

【０２５４】

スキーム１：アルデヒドｖを調製するための一般方法

【化４６】



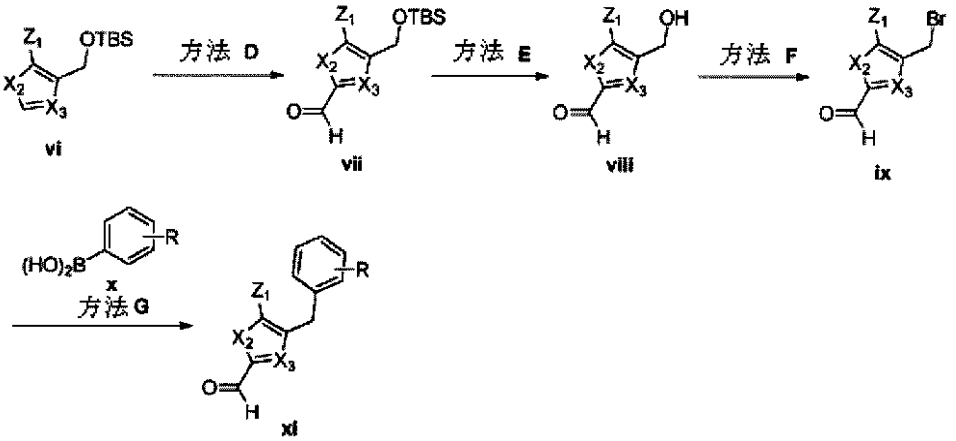
スキーム１は、アルデヒドｖの合成を図示している。化合物ｉからｉｉｉへの変換は、適切な溶媒、例えば、１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ中、高温またはマイクロ波照射でのオルガノ亜鉛試薬ｉｉとのパラジウム媒介カップリング反応によって達成する（方法Ａ）。ｉｉｉのＴＢＳ基の脱保護は、ＴＢＡＦまたは酸、例えば、ＨＣｌまたはＴＦＡ水溶液で処理することによって行う（方法Ｂ）。ＤＣＭ中で酸化試薬、例えば、MnO_2また

はデス－マーチンペルヨージナンでさらに処理して、アルデヒドｖを得る（方法Ｃ）。

【０２５５】

スキーム２：アルデヒドｘｉを調製するための一般方法

【化４７】

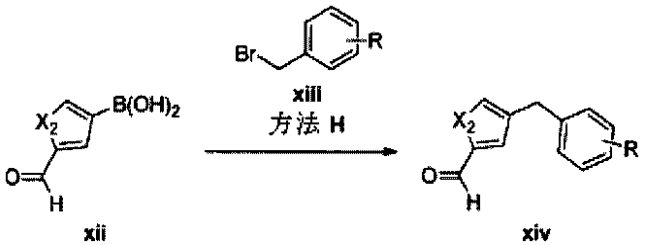


スキーム２は、アルデヒドｘｉの合成を図示している。アルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉ、及びＤＭＦの存在下、ＴＨＦ中、冷温で、適切なヘテロアリールｖｉをホルミル化して、アルデヒドｖｉｉを得（方法Ｄ）、次いで、それを、ＴＢＡＦまたは酸、例えば、ＨＣｌまたはＴＦＡ水溶液で脱保護して、式ｖｉｉｉの化合物を得る（方法Ｅ）。臭化メチレンの形成を、適切な試薬、例えば、ＤＣＭ中のＰＰｈ$_3$及びＣＢｒ$_4$を使用して達成して、式ｉｘのハロゲン化物を得る（方法Ｆ）。ハロゲン化物ｉｘが、適切な条件、例えば、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$下、適切な溶媒、例えば、ジオキサン－水混合物中、高温またはマイクロ波照射下で、ボロン酸誘導体ｘとのカップリング反応を受けると、式ｘｉの化合物を得ることができる（方法Ｇ）。

【０２５６】

スキーム３：アルデヒドｘｉｖを調製するための一般方法

【化４８】

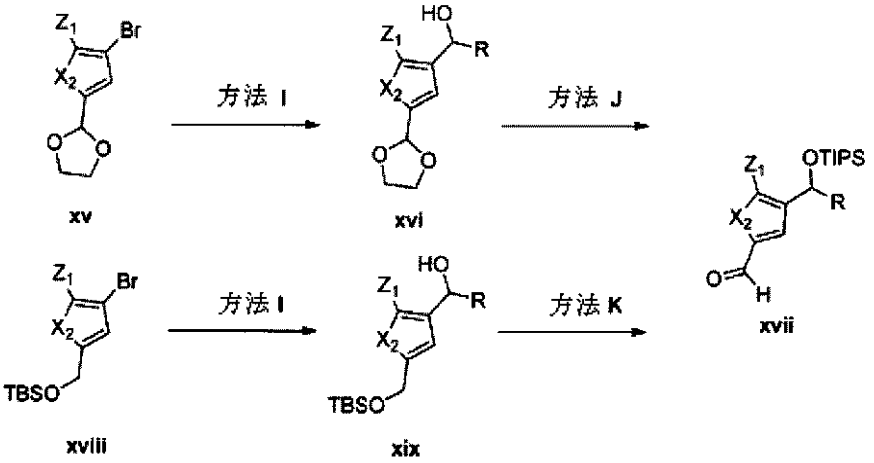


スキーム３は、アルデヒドｘｉｖの合成を図示している。適切なボロン酸誘導体ｘｉｉを、標準的なＳｕｚｕｋｉカップリング条件、例えば、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$、ジオキサン／水、高温またはマイクロ波照射下で、アルキルまたはアリールハロゲン化物、例えば、臭化ベンジルとカップリングさせると、式ｘｉｖの化合物を得ることができる（方法Ｈ）。

【０２５７】

スキーム４：アルデヒドｘｖｉｉを調製するための一般方法

【化４９】

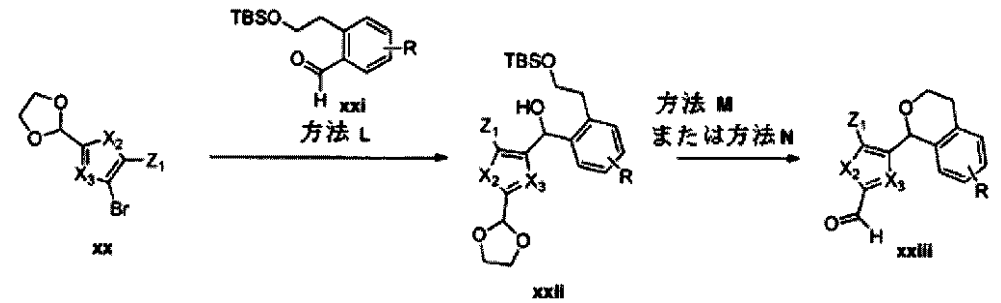


スキーム４は、アルデヒドｘｖｉｉの合成を図示している。アルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉを使用して、適切なヘテロアリール臭化物ｘｖをリチウム化し、適切なアルデヒドまたはケトンを添加して、アルコールｘｖｉを得る（方法Ｉ）。そのアルコールを、例えば、ＴＩＰＳまたはＴＢＳ基で保護し、続いて、酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＤｏｗｅｘ樹脂を含む適切な溶媒、例えば、アセトンを使用してアセタール基を切断して、アルデヒドｘｖｉｉを得る（方法Ｊ）。別法では、シリルエーテルｘｖｉｉｉを類似の様式でリチウム化し、適切なアルデヒドまたはケトンと反応させて、アルコールｘｉｘを得る。保護し、続いて、緩酸性条件、例えば、１％ＨＣｌ含有エタノールで、第一級シリルエーテルを選択的に脱保護し、続いて、デス－マーチンペルヨージナンまたはMnO_2を含む適切な溶媒、例えば、ＤＣＭを使用して酸化させて、アルデヒドｘｖｉｉを得る（方法Ｋ）。

【０２５８】

スキーム５：イソクロマン置換アルデヒドｘｘｉｉｉを調製するための一般方法

【化５０】

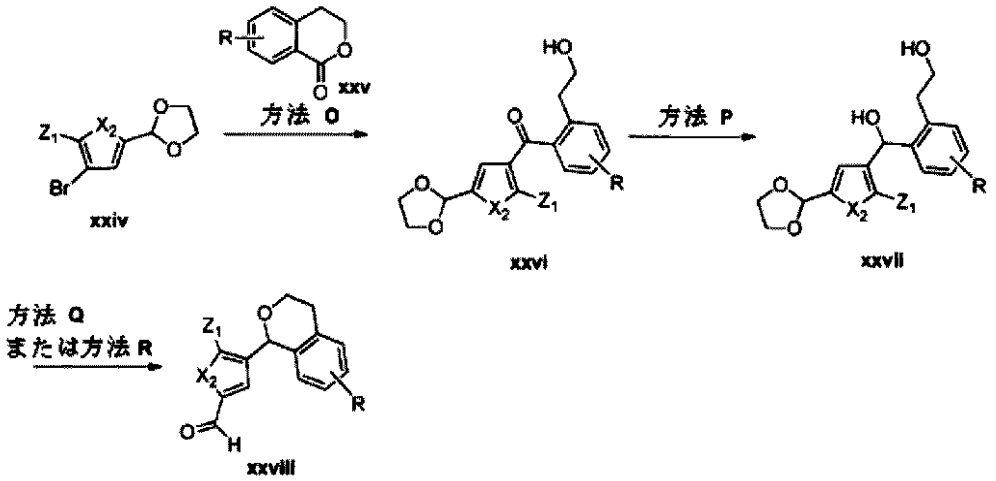


スキーム５は、イソクロマン環で置換されているアルデヒドｘｘｉｉｉの合成を図示している。アルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉを使用して適切な臭化物ｘｘをリチウム化し、続いて、アルデヒドｘｘｉを添加して、アルコールｘｘｉｉを得る（方法Ｌ）。酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＴＦＡ／水下で、環化及び脱保護すると、アルデヒドｘｘｉｉｉが形成する（方法Ｍ）。別法では、第一級シリルエーテルの脱保護、続く、第一級アルコールの活性化、例えば、ヨウ化物またはメシラートへの変換は、Ag_2Oまたは塩基、例えば、ＮａＨを含む適切な溶媒、例えば、Et_2OまたはＤＭＦを使用する環化を容易にする。アセタールを脱保護して、アルデヒドｘｘｉｉｉを得る（方法Ｎ）。

【０２５９】

スキーム６：イソクロマン置換アルデヒドｘｘｖｉｉｉを調製するための一般方法

【化５１】

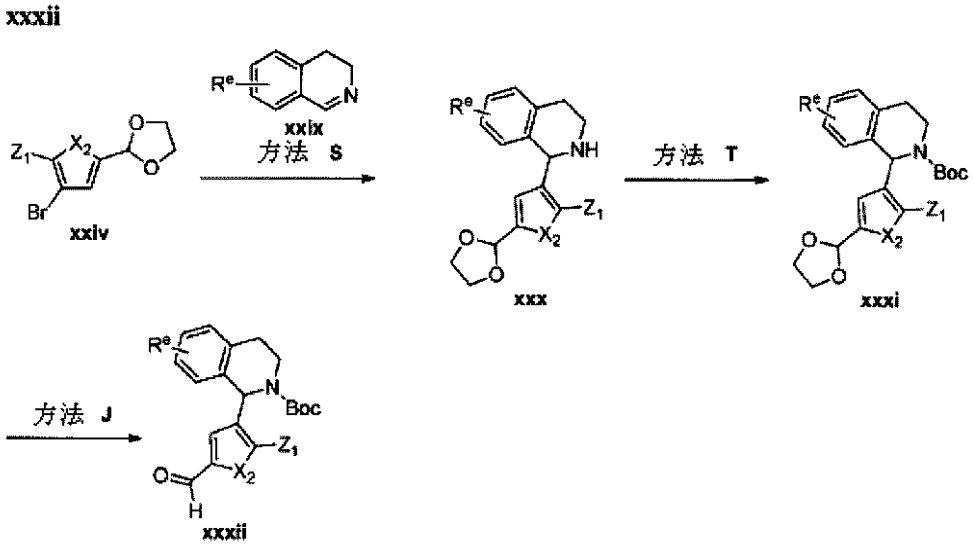


スキーム３ｂは、イソクロマン環で置換されているアルデヒドｘｘｖｉｉｉの代替合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉを使用して適切な臭化物をリチウム化し、続いて、ラクトンｘｘｖを添加して、ケトンｘｘｖｉを得る（方法Ｏ）。還元剤、例えば、$NaBH_4$を含む適切な溶媒、例えば、ＴＨＦによってケトンを還元して、アルコールｘｘｖｉｉを得る（方法Ｐ）。酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＴＦＡ／水下で、環化及び脱保護すると、アルデヒドｘｘｖｉｉｉが形成される（方法Ｑ）。別法では、第一級アルコールの活性化、例えば、ヨウ化物またはメシラートへの変換は、Ag_2Oまたは塩基、例えば、ＮａＨを含む適切な溶媒、例えば、Et_2OまたはＤＭＦを使用する環化を容易にする。酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＴＦＡ／水下でアセタールを脱保護して、アルデヒドｘｘｖｉｉを得る（方法Ｒ）。

【０２６０】

スキーム７：テトラヒドロイソキノリン置換アルデヒドｘｘｘｉｉを調製するための一般方法

【化５２】



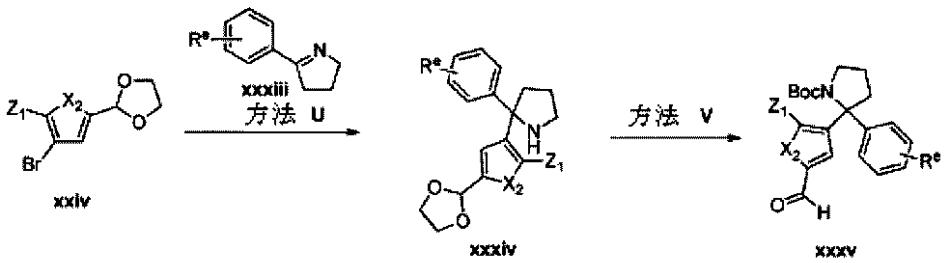
スキーム４は、テトラヒドロイソキノリン環で置換されているアルデヒドｘｘｘｉｉの合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉを使用して適切なヘテロアリール臭化物をリチウム化し、ルイス酸、例えば、BF_3 Et_2O複合体の存在下でジヒドロイソキノリン（イミン）ｘｘｉｘを添加して、テトラヒドロイソキノリンｘｘｘを得る（方法Ｓ）。一般的な条件、例えば、$(Boc)_2O$／

ＤＭＡＰを含むアセトニトリルで、アミンを保護して、カルバマートｘｘｘｉを得る（方法Ｔ）。例えば、アセトン中で、酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＤｏｗｅｘ樹脂を含む適切な溶媒を使用してアセタール基を切断して、アルデヒドｘｘｘｉｉを得る（方法Ｊ）。

【０２６１】

スキーム８：ピロリジン置換アルデヒドｘｘｘｖを調製するための一般方法

【化５３】

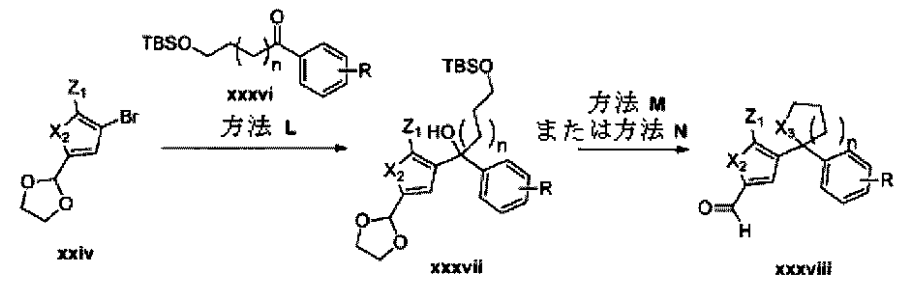


スキーム８は、ピロリジン環で置換されているアルデヒドの合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉを使用して適切な臭化物をリチウム化し、ジヒドロピロリジン（イミン）ｘｘｘｉｉｉを添加して、ピロリジン中間体ｘｘｘｉｖを得る（方法Ｕ）。アセタールｘｘｘｉｖを、酸性条件、例えば、ＨＣｌ／アセトン水溶液ＨＣｌ／アセトン水溶液またはＤｏｗｅｘ／アセトン水溶液で処理し、続いて、通常の条件、例えば、$(Boc)_2O$、ＤＭＡＰを含む適切な溶媒、例えば、アセトニトリルでアミンを保護して、アルデヒドｘｘｘｖを得る（方法Ｖ）。

【０２６２】

スキーム９：チオフェン及びフランアルデヒドｘｘｘｖｉｉｉを調製するための一般方法

【化５４】

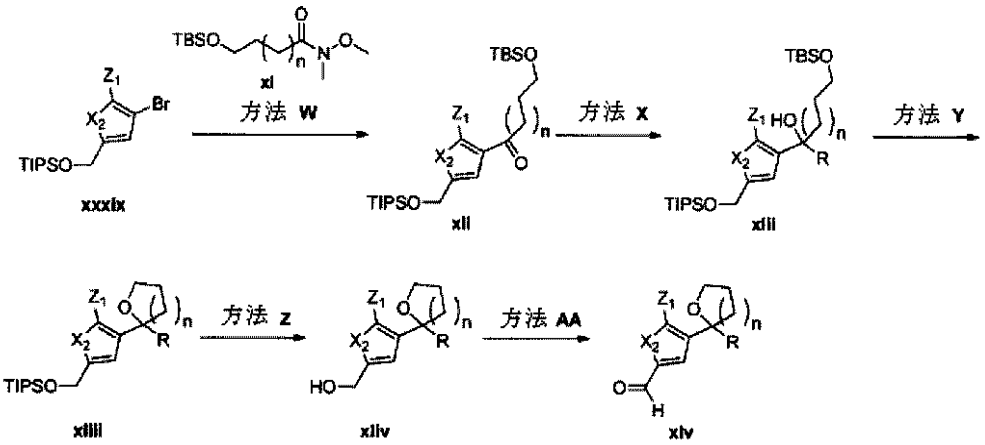


スキーム９は、アルデヒドｘｘｘｖｉｉｉの合成を図示している。アルコールｘｘｘｖｉｉは、スキーム５において記載された類似の反応条件下で、適切な臭化物ｘｘｉｖ及びフェニルケトン誘導体ｘｘｘｖｉによって調製することができる（方法Ｌ）。酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＴＦＡ／水下で、環化及び脱保護すると、アルデヒドｘｘｘｖｉｉｉが形成する（方法Ｍ）。別法では、第一級シリルエーテルの脱保護、続く、第一級アルコールの活性化、例えば、ヨウ化物またはメシラートへの変換は、Ag_2Oまたは塩基、例えば、ＮａＨを含む適切な溶媒、例えば、Et_2OまたはＤＭＦを使用する環化を容易にする。酸性条件、例えば、ＨＣｌ／アセトン水溶液またはＤｏｗｅｘ／アセトン水溶液でアセタールを脱保護して、アルデヒドｘｘｘｖｉｉｉを得る（方法Ｎ）。別法では、ＴＢＳエーテル基の代わりにトリチル硫黄基で、対応するアルデヒドｘｘｘｖｉｉｉを得る。

【０２６３】

スキーム１０：アルデヒドｘｌｖを調製するための一般方法

【化５５】

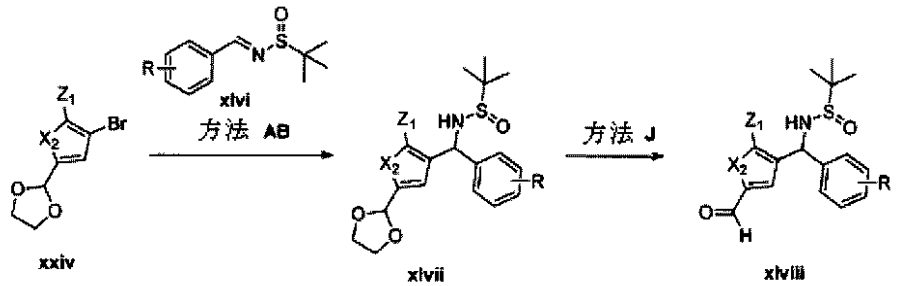


スキーム１０は、アルデヒドｘｌｖの合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉを使用して適切な臭化物ｘｘｘｉｘをリチウム化し、ワインレブアミドｘｌを添加して、対応するケトンｘｌｉを得る（方法Ｗ）。低温で、適切なグリニャール試薬またはアルキルリチウム試薬を含む適切な溶媒、例えば、ＴＨＦを用いて、ケトンｘｌｉをアルキル化して、アルコールｘｌｉｉを得る（方法Ｘ）。ＴＢＳ基を脱保護し、続いて、酸性条件、例えば、１％ＨＣｌ含有エタノールで内部環化して、テトラヒドロフラン誘導体ｘｌｉｉｉを得（方法Ｙ）、次いで、ＴＢＡＦまたは酸、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＴＦＡ／水を使用してＴＩＰＳ基を脱保護し（方法Ｚ）、続いて、MnO_2またはデス－マーチンペルヨージナンを含む適切な溶媒、例えば、ＤＣＭによって酸化して、アルデヒドｘｌｖを得る（方法ＡＡ）。

【０２６４】

スキーム１１：アルデヒドｘｌｖｉｉｉを調製するための一般方法

【化５６】

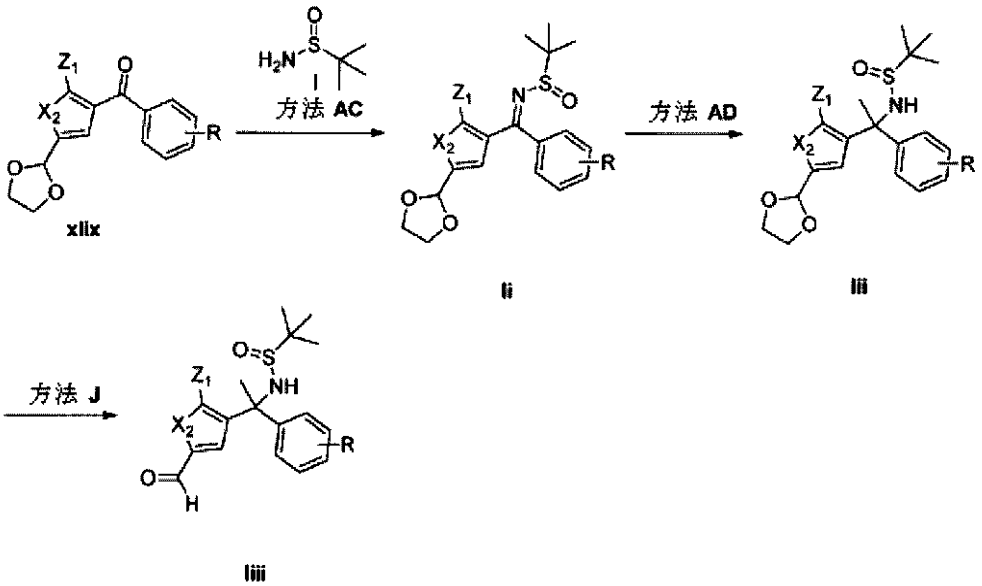


スキーム１１は、アルデヒドｘｌｖｉｉｉの合成を図示している。低温でアルキルリチウム、例えば、ｎ－ＢｕＬｉまたはｔ－ＢｕＬｉを使用して適切な臭化物ｘｘｉｖをリチウム化し、スルホンアミドｘｌｖｉを添加して、式ｘｌｖｉｉの化合物を得る（方法ＡＢ）。スキーム５において記載した条件と類似の条件下でアセタール基を脱保護して、アルデヒドｘｌｖｉｉｉを得る（方法Ｊ）。

【０２６５】

スキーム１２：アルデヒドｌｉｉｉを調製するための一般方法

【化５７】

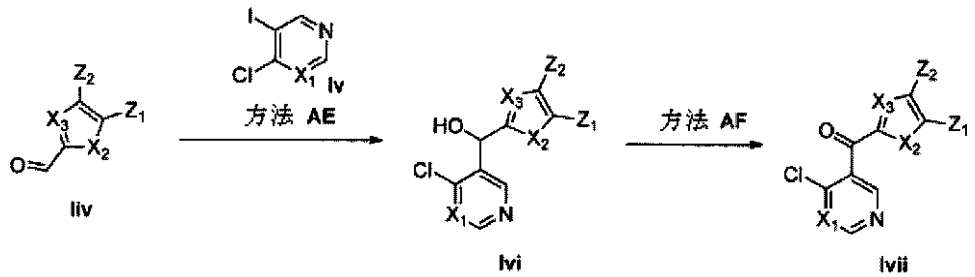


スキーム１２は、アルデヒドｌｉｉｉの合成を図示している。ルイス酸、例えば、Ｔｉ（ＯＥｔ）$_4$を含む適切な溶媒、例えば、ＴＨＦを使用して適切なケトンｘｌｉｘ及び２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドｌを縮合して、中間体ｌｉを得る。化合物ｌｉを、低温にてＭｅＬｉで処理して、式ｌｉｉの化合物を得、スキーム５において記載した条件と類似の条件下でアセタール基を脱保護して、アルデヒドｌｉｉｉを得る（方法Ｊ）。

【０２６６】

スキーム１３：ジアリールケトンｌｖｉｉを調製するための一般方法

【化５８】

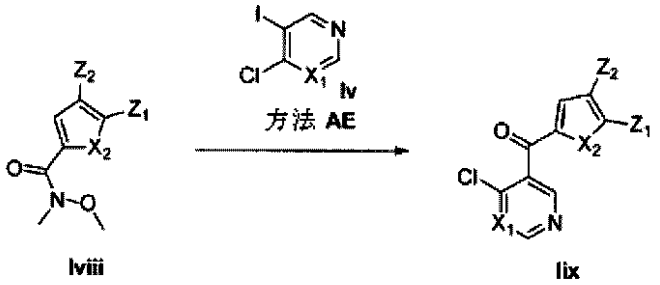


スキーム１３は、ジアリールケトン中間体ｌｖｉｉの合成を図示している。ビス－ハロゲン化ピリミジンまたはピリジンｌｖをリチウム化して、続いてアルデヒドｌｉｖを添加して、ジアリールアルコールｌｖｉを得る（方法ＡＥ）。例えば、MnO_2またはデス－マーチンペルヨージナンを用いて酸化させて、ジアリールケトンｌｖｉｉを得る（方法ＡＦ）。

【０２６７】

スキーム１４：ジアリールケトンｌｉｘを調製するための一般方法

【化５９】

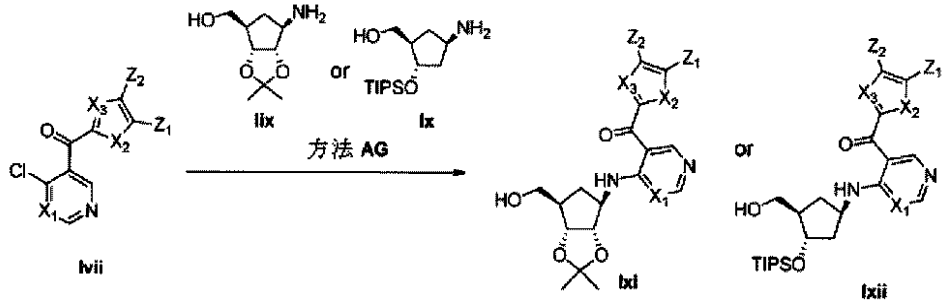


スキーム１４は、ワインレブアミドｌｖｉｉｉをビス－ハロゲン化ピリミジンまたはピリジンｌｖと、を反応させることによっても、ジアリールケトンｌｉｘを得ることができることを図示している（方法ＡＥ）。

【０２６８】

スキーム１５：ケトアリールアミンｌｘｉ及びｌｘｉｉを合成するための一般方法

【化６０】



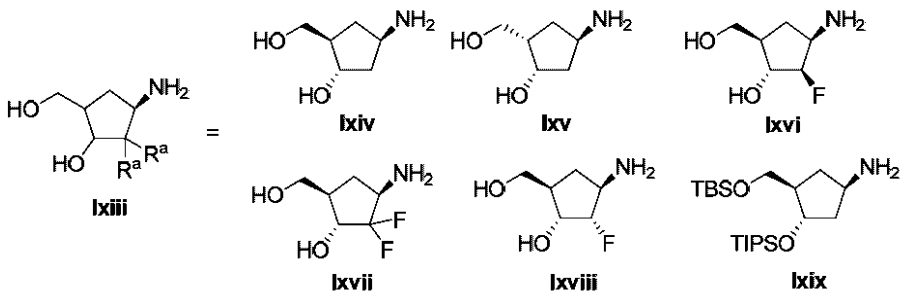
スキーム１５は、式ｌｘｉ及びｌｘｉｉの化合物を調製するための合成経路を示している。ジアリールケトンｌｖｉｉを、適切な塩基、例えば、K_2CO_3、ＤＩＥＡまたはＴＥＡの存在下、極性溶媒、例えば、ｉＰｒＯＨ、ＰｒＯＨ、ｎＢｕＯＨまたはＤＭＦ中で、適切なアミン、例えば、（１Ｒ，２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－１－アミノ－２，３－（イソプロピリデニル）ジヒドロキシ－４－ヒドロキシメチルシクロペンタンｌｉｘ（Ｃｌａｉｂｏｒｎｅ,Ｃ．Ｆ　ｅｔ　ａｌ；ＰＣＴ出願公開ＷＯ２００８／０１９１２４に従って調製）またはｌｘで処理することができる（方法ＡＧ）。

【０２６９】

この反応（方法ＡＧ、スキーム１５）において、代替アミン、例えば、一般式ｌｘｉｉｉによって示され、かつ下記のダイアグラムＡにおいてｌｘｉｖ～ｌｘｉｘによって表されるものを使用することができる。適切な当量の塩基を用いたこの反応において、アミンの塩、例えば、塩酸塩を通常は使用することができる。アミンｌｘｉｖでは、Ｏｂｅｒ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００５、１２７、１８１４３～１８１４９、ｌｘｖでは、Ａｒｍｉｔａｇｅ，Ｉ．ｅｔ　ａｌ．米国特許出願公開第２００９／００３６６７８号、ｌｘｖｉ、ｌｘｖｉｉ、ｌｘｉｘでは、Ｂｉｇｇａｄｉｋｅ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．，１９８８、３、５４９～５５４；Ｂｏｒｔｈｗｉｃｋ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９０，３３，１７９～１８６を参照されたい。

ダイアグラムＡ

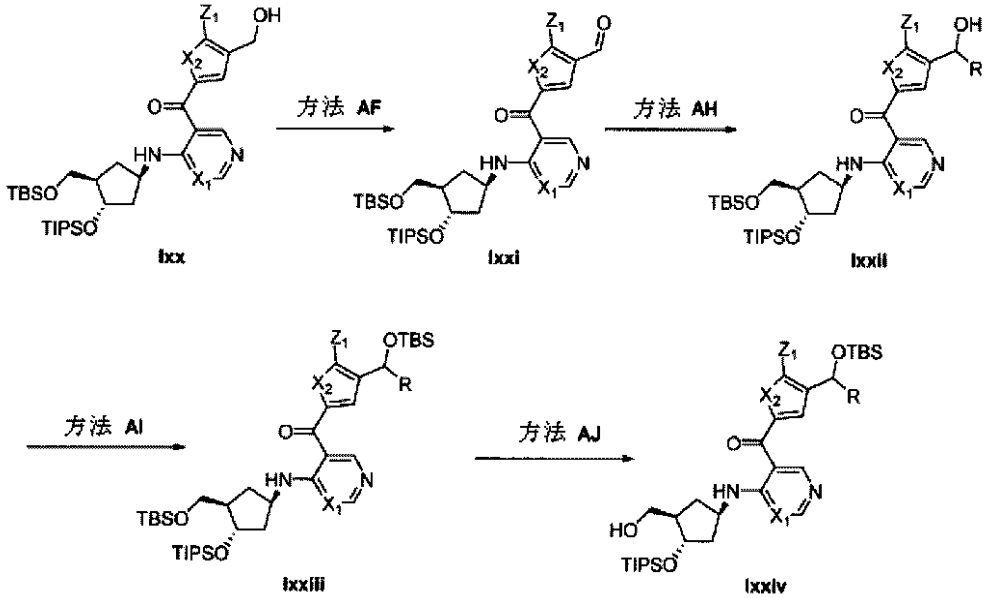
【化６１】



【０２７０】

スキーム１６：ケトアリール中間体ｌｘｘｉｖを調製するための一般方法

【化６２】

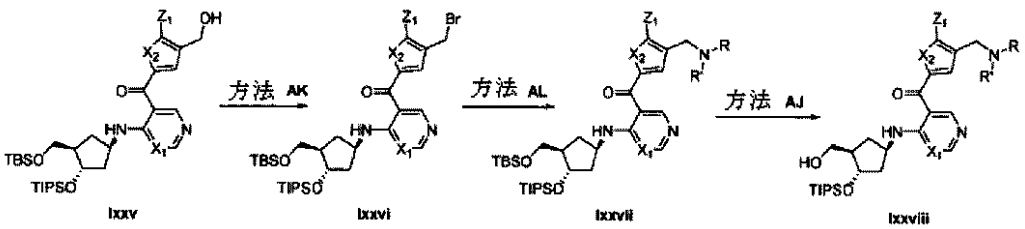


スキーム１６は、ジ－アリールケトン中間体ｌｘｘｉｖの合成を図示している。アルコール中間体ｌｘｘを、アルデヒドｌｘｘｉに酸化させることができる（方法ＡＦ）。アルデヒドｌｘｘｉを、適切なグリニャール試薬またはオルガノリチウム試薬と反応させると、式ｌｘｘｉｉの化合物を得ることができる（方法ＡＨ）。一般条件下でＴＢＳまたはＴＩＰＳ基などで適切に保護し（方法ＡＩ）、かつ緩酸性条件、例えば、１％ＨＣｌ水溶液含有エタノールで、低温で第一級ＴＢＳエーテルを脱保護して、式ｌｘｘｉｖの化合物を得る（方法ＡＪ）。

【０２７１】

スキーム１７：ケトアリール中間体ｌｘｘｖｉｉｉを調製するための一般方法

【化６３】



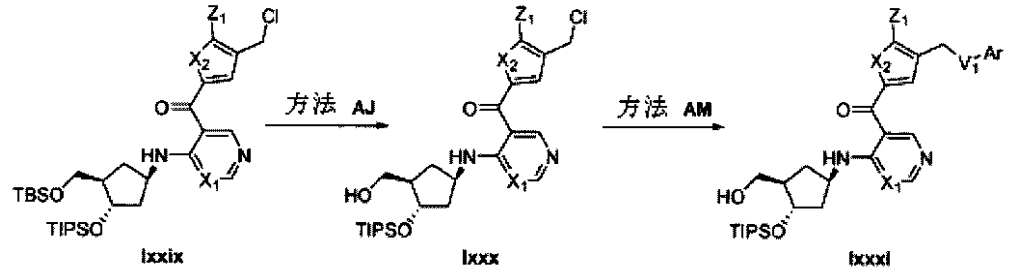
スキーム１７は、ケトアリール中間体ｌｘｘｖｉｉｉの合成を図示している。アルコール中間体ｌｘｘｖを、例えば、標準的な条件、例えば、CBr_4またはCCl_4を伴うＰ

Ph_3を含む適切な溶媒、例えば、ＤＣＭで、臭化物または塩化物に変換することによって活性化させて、中間体アルキルハロゲン化物ｌｘｘｖｉ（方法ＡＫ）を得、塩基、例えば、ＤＩＥＡまたはEt_3Nの存在下で、適切なアミンと反応させて、アミン誘導体ｌｘｘｖｉｉを得る（方法ＡＬ）。追加の求核試薬も使用してよい。例えば、臭化物を、アルコールまたはアルコキシドと反応させて、エーテルを得てよい。窒素求核試薬が、芳香環、例えば、ピロール、イミダゾール、またはインドールの一部であってよい。スキーム１６における方法ＡＪで示したものなどの適切な保護／脱保護方針によって、中間体ｌｘｘｖｉｉｉを得る。

【０２７２】

スキーム１８：ケトアリール中間体ｌｘｘｘｉを調製するための一般方法

【化６４】

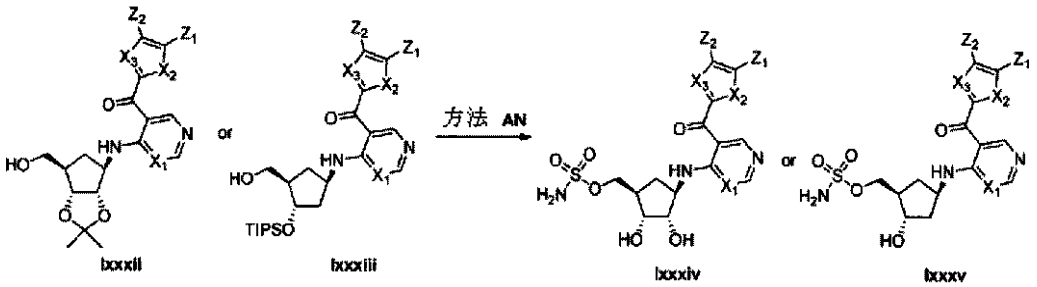


スキーム１８は、V_1がＳまたはＯであるケトアリール中間体ｌｘｘｘｉの合成を図示している。アルコールを、例えば、臭化物または塩化物への変換によって活性化させ、適切なアルコールまたはチオール誘導体、例えば、場合により置換されているフェノールまたはベンゼンチオールと反応させて、エーテルまたはチオエーテル中間体ｌｘｘｘｉを得る。

【０２７３】

スキーム１９：ケトアリールアミンのスルファマート誘導体を調製するための一般方法

【化６５】



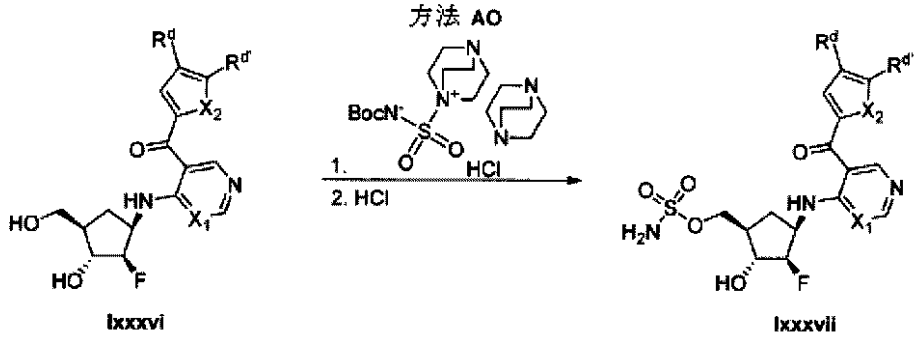
スキーム１９は、一般構造式ｌｘｘｘｉｖ及びｌｘｘｘｖを有する化合物の合成を図示している。スルファミン化及び脱保護からなる２ステップシークエンスによって、ケトピリミジン（ケトピリジン）ｌｘｘｘｉｖ及びｌｘｘｘｖの合成が完了する。アセトニドを、酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液またはＴＦＡ／水下で除去することができ、シリル基を、酸性条件、例えば、ＨＣｌ／ＴＨＦ水溶液、H_3PO_4／アセトニトリル水溶液、またはＴＦＡ／水下で、または適切なフルオリド供給源、例えば、ＴＢＡＦまたはＴＡＳＦを使用することによって除去することができる。ビス保護ジオール、例えば、ｌｘｉｘを使用する場合、スルファミン化の前に、シリル基（ＴＢＳ）を第一級アルコールから選択的に除去することができる（例えば、低温での緩酸性条件、例えば、４℃にて１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨで）。保護されていないアルコールを有するアミン、例えば、ｌｘｉｖ～ｌｘｖｉｉｉを使用する場合、適切な保護基方針を使用して、所望のスルファマートを得ることができる。例えば、遊離アルコールの保護は、ＴＢＳＣｌを含むＤＭＦで長時間処理することによって達成することができ、これによって、低温にて、緩酸での第一級シリル基を選択的に脱保護する。その後のスルファミン化及び脱保護によって、所望の

スルファマートを得る。

【０２７４】

スキーム２０：選択的にスルファミン化するための手順

【化６６】



スキーム１１において示されているような選択的スルファミン化手順も使用することができる。その手順は、変性Ｂｕｒｇｅｓｓ試薬（Ａｒｍｉｔａｇｅ，Ｉ．ｅｔ　ａｌ．Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２０１２，１４，２６２６～２６２９）を使用し、次いで、スルファマートを脱保護するために酸で処理する（方法ＡＯ）。

【０２７５】

例示的な化学成分の調製

定義

ＡＡ　酢酸アンモニウムを使用するＬＣＭＳ法

ＡＣＮ　アセトニトリル

ａｑ　水性（水溶液）

Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ＢＰＲ　背圧調節器

Ｃ　摂氏

ＣＢＳ　Ｃｏｒｅｙ－Ｂａｋｓｈｉ－Ｓｈｉｂａｔａ

ＤＣＭ　塩化メチレン

ＤＥＡ　ジエチルアミン

ＤＩＡＤ　ジイソプロピルアゾジカルボキシラート

ＤＩＢＡｌ－Ｈ　ジイソブチルアルミニウムヒドリド

ＤＩＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡ　ジメチルアセトアミド

ＤＭＡＰ　Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン

ＤＭＥ　ジメチルエーテル

ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド

ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル

ＦＡ　ギ酸を使用するＬＣＭＳ法

ＦＲ　流速

ｈ　時間（複数可）

ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー

IC_{50}　５０％阻害濃度

ＫＨＭＤＳ　カリウムヘキサメチルジシラジド

ＬＡＨ　水素化アルミニウムリチウム

ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー質量分析法

ＬＣ　液体クロマトグラフィー

ｍ／ｚ　質量対電荷

ｍｉｎ　分（複数可）

ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＣＳ　Ｎ－クロロスクシンイミド
ＮＭＭ　Ｎ－メチルモルホリン
ＮＭＰ　Ｎ－メチルピロリドン
ＮＭＲ　核磁気共鳴
$ＰＰｈ_3$　トリフェニルホスフィン
ＰＰＴＳ　ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム
ｐｓｉ　ポンド／平方インチ
ＰＴＳＡ　ｐ－トルエンスルホン酸
Ｒｆ　保持係数
ｒｔ　室温
ＳＦＣ　超臨界流体クロマトグラフィー
ＳＴＡＢ　ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
ＴＡＳ－Ｆ　トリス（ジメチルアミノ）スルホニウムジフルオロトリメチルシリカート
ＴＢＡＦ　テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド
ＴＢＳ　ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＴＥＭＰＯ　２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－イル）オキシル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＩＰＳ　トリイソプロピルシリル
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳ　トリメチルシリル

【０２７６】

分析法

【０２７７】

ＮＭＲ条件：別段に述べない限り、^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを、４００ＭＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒで実行する。

【０２７８】

ＬＣＭＳ条件：

ＬＣＭＳスペクトルを、逆相Ｃ１８カラムを使用するＭｉｃｒｏｍａｓｓ質量分析計に接続されたＨｅｗｌｅｔｔ－Ｐａｃｋａｒｄ　ＨＰ１１００またはＡｇｉｌｅｎｔ　１１００　Ｓｅｒｉｅｓ　ＬＣシステムで記録する。化合物を最も良好に特性決定するために、様々な勾配及び実行時間を選択する。移動相は、ＡＣＮ／水勾配に基づくものであり、０．１％ギ酸（ＦＡと示される方法）または１０ｍＭ酢酸アンモニウム（ＡＡと示される方法）を含有する。使用する溶媒勾配の一例は、１ｍＬ／分の流速で１６．５分間にわたる、１００％移動相Ａ（移動相Ａ＝９９％水＋１％ＡＣＮ＋０．１％ギ酸）対１００％移動相Ｂ（移動相Ｂ＝９５％ＡＣＮ＋５％水＋０．１％ギ酸）である。

【０２７９】

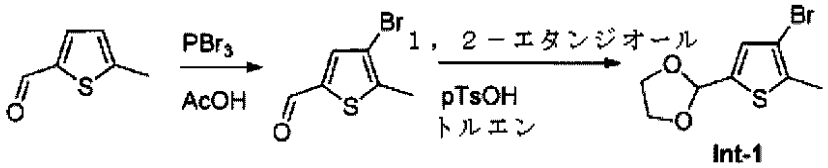
当業者は、勾配、カラム長さ、及び流速の変更が想定され、かつ分析する化学種によっては、一部の条件が、他のものよりも、化合物の特性決定により適している場合があることを認識する。

【実施例】

【０２８０】

実施例１：２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン　Ｉｎｔ－１

【化６７】



【０２８１】

ステップ１：４－ブロモ－５－メチル－２－チオフェンカルボアルデヒド

１０００ｍＬ丸底フラスコに、５－メチル－２－チオフェンカルボキサルデヒド（１５ｇ、１２０ｍｍｏｌ）及び酢酸（２００ｍＬ、４０００ｍｍｏｌ）を装入した。三臭化ピリジニウム（４８．５ｇ、１３７ｍｍｏｌ）を添加し、４０℃油浴中で２４時間にわたって加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（１Ｌ）に注ぎ入れた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、次いで、ブラインで洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色の固体として得た（収量１１．４４ｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ａｃｅｔｏｎｅ－ｄ６）　δ　９．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）。

【０２８２】

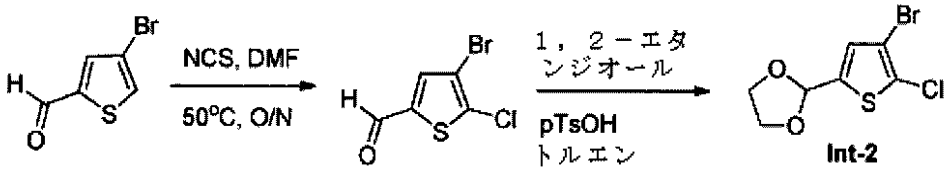
ステップ２：２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン

丸底フラスコに、４－ブロモ－５－メチル－２－チオフェンカルボアルデヒド（４．２３ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）、１，２－エタンジオール（７．８０ｍＬ、１．４０Ｅ２ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．３９ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、及びトルエン１００ｍｌを添加した。生じた反応混合物をＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップで終夜加熱還流させた。その混合物を室温に冷却した。ＥｔＯＡｃを添加し、その混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液及び水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー処理して（溶離液はヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝９／１）、標題化合物４．２ｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　６．９９　（ｓ，　１Ｈ），　６．０２　（ｓ，　１Ｈ），　４．１５　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　４．０６　－　３．９９　（ｍ，　２Ｈ），　２．４０　（ｓ，　３Ｈ）。

【０２８３】

実施例２：２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン　Ｉｎｔ－２

【化６８】



ステップ１：４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド

４－ブロモチオフェン－２－カルボアルデヒド（２０ｇ、１００ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（４９ｍＬ、６３０ｍｍｏｌ）溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（２１ｇ、１６０ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。反応混合物を５０℃で終夜撹拌した。生じた溶液を室温に冷却し、次いで、氷水５００ｍＬに注いだ（薄ピンク色の沈澱物が形成した）。沈殿物を真空濾過により収集し、次いで、真空炉内で乾燥させて、標題化合物１９．３５ｇを薄褐色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．

７９（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ）。

【０２８４】

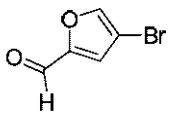
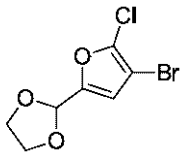
ステップ２：２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン

４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド（１９．３５ｇ、８５．８１ｍｍｏｌ）を含むトルエン（３００ｍＬ、２０００ｍｍｏｌ）溶液に、１，２－エタンジオール（２３．９ｍＬ、４２９ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．８１６ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップに装着し、還流状態にて終夜アルゴンガス下で撹拌した。反応物を水（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物約２８ｇを茶色の油として得た。生成物を、２０分かけて０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィー（３３０ｇカラム、ＤＣＭ装填）によって精製して、標題化合物２１．２５ｇをコハク色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．９９（ｄ，Ｊ＝０．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｓ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９９（ｍ，２Ｈ）。

【０２８５】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

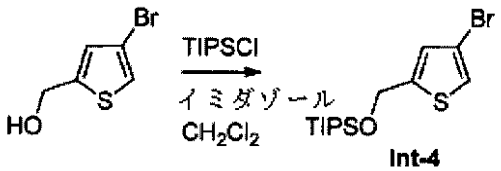
【表８】

出発物質	生成物 （Ｉｎｔ番号）	ＮＭＲデータ
	 Ｉｎｔ－３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．５３（ｓ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），４．１７－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９７（ｍ，２Ｈ）

【０２８６】

実施例３：［（４－ブロモ－２－チエニル）メトキシ］（トリイソプロピル）シラン Ｉｎｔ－４

【化６９】



Int-4

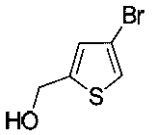
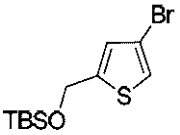
（４－ブロモ－２－チエニル）メタノール（９．１１ｇ、４７．２ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２００ｍＬ、４０００ｍｍｏｌ）溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（４．８２ｇ、７０．８ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化トリイソプロピルシリル（１２．５ｍＬ、５９．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物を水（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾

燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をヘキサン中の溶液として、カラムに装填した。クロマトグラフィーを行って（３３０ｇカラム、４０分かけて０～５％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）、標題化合物を得た。収量１５．６ｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１４ （ｓ， １Ｈ）， ６．８４ （ｓ， １Ｈ）， ４．９５ （ｓ， ２Ｈ）， １．２６ － １．０４ （ｍ， ２１Ｈ）。

【０２８７】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ＴＩＰＳＣｌの代わりにＴＢＳＣｌを使用して調製した：

【表９－１】

出発物質	生成物 （Ｉｎｔ番号）	ＮＭＲデータ
	 Ｉｎｔ－５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．０２（ｄ， Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ， １

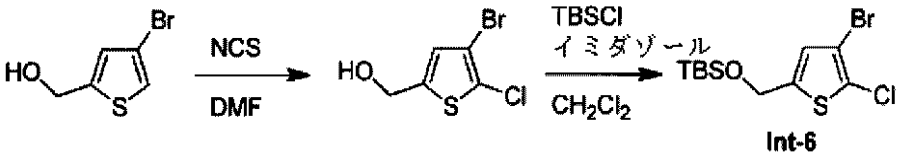
【表９－２】

		Ｈ），６．７３－６．７０（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）

【０２８８】

実施例４：［（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン Ｉｎｔ－６

【化７０】



Int-6

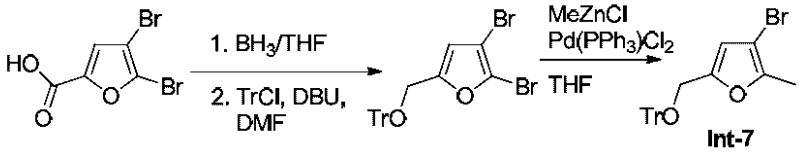
ステップ１：（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）メタノール

（４－ブロモ－２－チエニル）メタノール（５．００ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（４．１５ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で３時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、１４時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣にEt_2Oを添加し、懸濁液を濾過した。濾液を濃縮し、次いで、ＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１２０ｇ、１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離、流速７０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物４．０８ｇを無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．８４ （ｓ， １Ｈ）， ４．７６ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．８６ （ｔ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， １Ｈ）。

【０２８９】
ステップ２：［（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン
（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）メタノール（３．５０ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４８．３ｍＬ）溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（１．５７ｇ、２３．１ｍｍｏｌ）を、続いて、ＴＢＳＣｌ（２．５５ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２時間にわたって撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ヘキサン（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１２０ｇ、３分間にわたって０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで、次いで、１０分かけて５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速５０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物５．０１ｇを無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．６０ （ｔ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ， １Ｈ），４．６５ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， ２Ｈ），０．８２ （ｓ， ９Ｈ），－０．００ （ｓ， ６Ｈ）。

【０２９０】
実施例５：３－ブロモ－２－メチル－５－［（トリチルオキシ）メチル］フラン Ｉｎｔ－７

【化７１】



ステップ１：（４，５－ジブロモ－２－フリル）メタノール
４，５－ジブロモ－２－フロ酸（１０．０ｇ、３７．０ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１７４．８ｍＬ、２１５４ｍｍｏｌ）溶液に、１．０Ｍボラン含有ＴＨＦ（５２．４ｍＬ、５２．４ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、その際、ガスが発生した。ボランの添加が終了に向かうにつれて、反応混合物は、透明な溶液から、次第に白色の濁った混合物となった。発泡が止まった時に、還流凝縮器を取り付け、生じた反応混合物を８０℃で終夜加熱した。加熱の最初の１時間にわたって、濁った混合物は、次第に透明なピンク色の溶液になった。反応物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした（ガスの発生に注意）。反応混合物を分液漏斗に移し、Et_2O（２００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をEt_2O（４０ｍＬ）で１回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィー（２２０ｇカラム、溶離液は０～３０％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）を行って、標題化合物を得た。収量７．２５ｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．４１ （ｓ， １Ｈ），４．５９ （ｓ， ２Ｈ）。

【０２９１】
ステップ２：２，３－ジブロモ－５－［（トリチルオキシ）メチル］フラン
（４，５－ジブロモ－２－フリル）メタノール（１０．５ｇ、４１．０ｍｍｏｌ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１８．４ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（４１．０ｍＬ、５．３０Ｅ２ｍｍｏｌ）溶液に、塩化トリフェニルメチル（２８．６ｇ、１０２ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に分液した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。カラムへの乾燥装填のために、粗製残渣をセライト（７５ｍＬ）に吸着させた。クロマトグラフィー（３３０ｇカラム、溶離液は０～８％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）を行って、標題化合物を得た。収量１９．５ｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５５ － ７．４５ （ｍ，

６Ｈ），７．３９－７．２４（ｍ，９Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２９２】

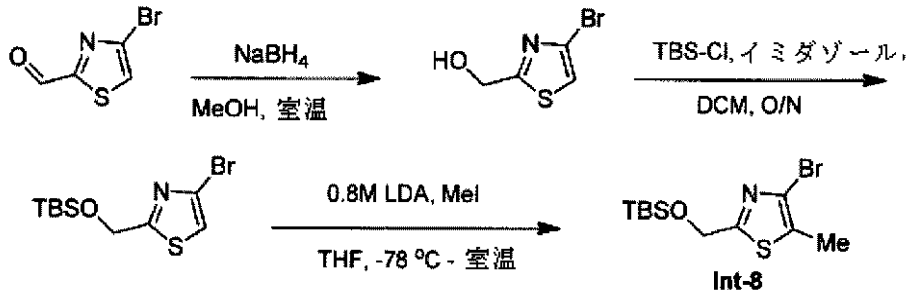
ステップ３：３－ブロモ－２－メチル－５－［（トリチルオキシ）メチル］フラン

２，３－ジブロモ－５－［（トリチルオキシ）メチル］フラン（９．５ｇ、１９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１１０ｍＬ、１４００ｍｍｏｌ）溶液に、２．００Ｍ塩化メチル亜鉛含有ＴＨＦ（３８．１４ｍＬ、７６．２７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を真空／アルゴンアルゴンでパージした。次いで、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１．３３８ｇ、１．９０７ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を終夜室温で撹拌した。反応混合物を、セライトで濾過し、次いで、濾液を真空中で濃縮した。カラムへの乾燥装填のために、粗製残渣をセライト（１００ｍＬ）に吸着させた。クロマトグラフィー（溶離液は０～５％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン、２２０ｇカラム）を行って、標題化合物を得た。収量５．０６ｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５５－７．４５（ｍ，６Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）。

【０２９３】

実施例６：４－ブロモ－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－１，３－チアゾール Ｉｎｔ－８

【化７２】



ステップ１：（４－ブロモ－チアゾール－２－イル）－メタノール

４－ブロモ－２－ホルミルチアゾール（４．００ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を含むメタノール（６０．０ｍＬ、１４８０ｍｍｏｌ）溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（０．９４６ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、反応物を室温で２０分間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で２回、次いで、ブラインで１回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（４０ｇカラム、３０分かけて２０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、薄黄色の油を得た。収量３．２８ｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２２（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：１９６．０ ｍ／ｚ（Ｍ＋１）。

【０２９４】

ステップ２：４－ブロモ－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－１，３－チアゾール

（４－ブロモ－チアゾール－２－イル）－メタノール（３．２８ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３２．８ｍＬ、５１２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（３．１８ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）、１Ｈ－イミダゾール（２．８８ｇ、４２．２ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１０３ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ）を室温で、２５０ｍＬ丸底フラスコ内で合わせ、終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ及び水で希釈し、有機層を水で１回、飽和NH_4Clで２回、ブラインで１回洗浄した。次いで、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマト

グラフィー（４０ｇのＩＳＣＯ、４％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成）によって精製して、標題化合物を無色透明の油として得た。収量５．０９ｇ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．１７　（ｓ，　１Ｈ），　４．９４　（ｓ，　２Ｈ），　０．９５　（ｓ，　９Ｈ），　０．１３　（ｓ，　６Ｈ）。

【０２９５】

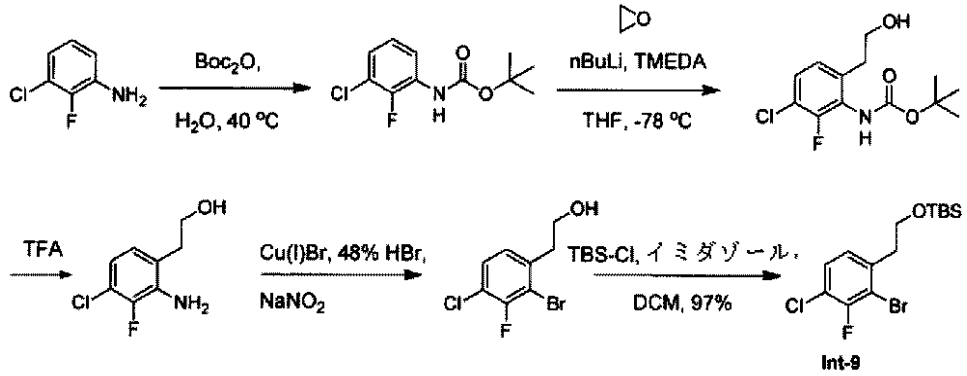
ステップ３：４－ブロモ－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－１，３－チアゾール

４－ブロモ－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－１，３－チアゾール（０．５００ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１．５０ｍＬ、１８．５ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却した。－７８℃で０．８Ｍリチウムジイソプロピルアミド含有ＴＨＦ（２．２５ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。添加時、反応物は黄色になった。反応物を３０分間にわたってアルゴン雰囲気下、－７８℃で撹拌した。ヨウ化メチル（０．５００ｍＬ、８．０３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を－７８℃で３０分間にわたって撹拌し、次いで、室温に加温した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を飽和NH_4Clで２回、ブラインで１回洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その物質を、カラムクロマトグラフィー（２４ｇのＩＳＣＯ、１％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成）によって精製して、無色透明の油を得た。収量４５２ｍｇ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　４．８５　（ｓ，　２Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ），　０．９６　（ｓ，　９Ｈ），　０．１５　（ｓ，　６Ｈ）。　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　３２４．４　ｍ／ｚ　（Ｍ　＋　１）。

【０２９６】

実施例７：［２－（２－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロフェニル）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン　Ｉｎｔ－９

【化７３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－クロロ－２－フルオロフェニル）カルバマート

２－フルオロ－３－クロロアニリン（３．００ｇ、０．０２０６ｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９．４４ｇ、０．０４３３ｍｏｌ）、ＴＨＦ（４６．３ｍＬ、０．５７１ｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（２５２ｍｇ、０．００２０６ｍｏｌ）を激しく撹拌しながら２５０ｍＬ丸底フラスコ内で合わせ、室温で終夜加熱した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（０．５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成溶離液、８０ｇのＩＳＣＯカラム、５０ｍＬ／分）によって精製して、生成物３．４０ｇ（６７％）を無色透明の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．０６　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　７．０７　－　６．９８　（ｍ，　２Ｈ），　６．７０　（ｓ，　１Ｈ），　１．５３　（ｓ，　９Ｈ）。

【０２９７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル［３－クロロ－２－フルオロ－６－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］カルバマート

ｔｅｒｔ－ブチル（３－クロロ－２－フルオロフェニル）カルバマート（１．５８ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＨＦ（２０．０ｍＬ、２４６ｍｍｏｌ）中に溶解させて、アルゴン雰囲気下で、－７８℃に冷却した。Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン（２．２７ｍＬ、１５．０ｍｍｏｌ）、続いて、１．４０Ｍのｓｅｃ－ブチルリチウム含有シクロヘキサン（１０．４ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ）を添加すると、その溶液は薄黄色になった。反応物を０℃に加温し、直ちに－７８℃まで再び冷却した。別途、酸化エチレン（１．６１ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ）を０℃で凝縮し、カニューレを介して反応物に移した。反応物を－７８℃で３０分間にわたって撹拌し、次いで、室温に加温した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（８０ｇのＩＳＣＯ、１０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、生成物０．８５２ｇ（４５％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２５ － ７．１９ （ｍ， １Ｈ）， ６．９６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８１ （ｓ， １Ｈ）， ３．９０ （ｑ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．９６ （ｔ， Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ， １Ｈ）， １．５０ （ｓ， ９Ｈ）。

【０２９８】

ステップ３：２－（２－アミノ－４－クロロ－３－フルオロフェニル）エタノール

ｔｅｒｔ－ブチル［３－クロロ－２－フルオロ－６－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］カルバマート（０．７５２ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を５０ｍＬ丸底フラスコ内で秤量した。フラスコに、ＴＦＡ（４．００ｍＬ、５１．９ｍｍｏｌ）を添加し、その時点で、ガスが発生した。ガスの発生が止まったら、反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成で溶離する４０ｇのＧｏｌｄ ＩＳＣＯカラムに装填し、生成物０．４２１ｇ（８６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．８０ － ６．７２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９２ （ｔ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．８１ （ｔ， Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， ２Ｈ）。

【０２９９】

ステップ４：２－（２－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロフェニル）エタノール

１００ｍＬ丸底フラスコに、［２－（２－アミノ－４－クロロ－３－フルオロフェニル）エタノール（０．４２０ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及び８．９０Ｍ臭化水素酸含有水（３．６１ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ）を装入し、その混合物を氷浴中で冷却した。これに、亜硝酸ナトリウム（０．１５３ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）含有水約１ｍＬの氷冷溶液を滴下添加した。茶色の溶液が生じた。別のフラスコ内で、臭化銅（Ｉ）（０．３１８ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）及び８．９０Ｍ臭化水素酸含有水（０．７２３ｍＬ、６．４３ｍｍｏｌ）を合わせ、氷浴内で冷却した。第２の溶液を、迅速な滴下添加により第１の溶液に添加し、その混合物を室温に加温した。反応物を水でクエンチし、水性混合物をＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（２４ｇのＧｏｌｄ ＩＳＣＯ、３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成、２５ｍＬ／分）によって精製して、生成物０．４４２ｇ（７９％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．５８ － ７．５１ （ｍ， １Ｈ）， ７．２４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．４， １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７７ （ｔ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．６５ － ３．５５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ， ２Ｈ）。

【０３００】

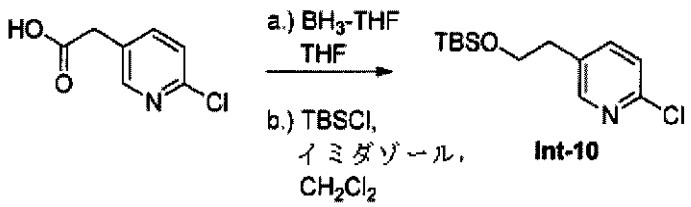
ステップ５：［２－（２－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロフェニル）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

２－（２－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロフェニル）エタノール（０．４４２ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（４．７８ｍＬ、７４．６ｍｍｏｌ）溶液に、１Ｈ－イミダゾール（０．３０８ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）を、続いて、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（０．３０９ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間にわたって室温で撹拌した。反応物を水でクエンチし、層を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（４０ｇのＩＳＣＯ、０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで２０分にわたって）によって精製して、無色透明の油０．６２０ｇ（９７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．２９　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８６　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０２　（ｓ，　６Ｈ）。

【０３０１】

実施例８：５－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－２－クロロピリジン　Ｉｎｔ－１０

【化７４】

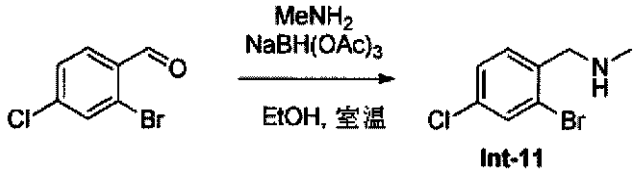


この化合物を、実施例１１、ステップ１において記載した様式と類似の様式で、（２－クロロピリジル）－５－酢酸から開始して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　２．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８７　（ｓ，　９Ｈ），　－０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

【０３０２】

実施例９：１－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）－Ｎ－メチルメタンアミン　Ｉｎｔ－１１

【化７５】



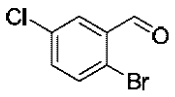
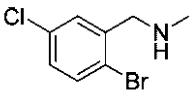
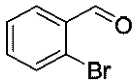
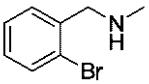
２－ブロモ－４－クロロベンズアルデヒド（３．００ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）含有エタノール（１０．０ｍＬ、１７１ｍｍｏｌ）溶液に、８．４Ｍメチルアミン含有エタノール（３．２７ｍＬ、２７．３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４時間にわたって室温で撹拌した。その混合物を０℃で冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３．０４ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、次いで、残渣に１Ｎ　ＮａＯＨ（２００ｍＬ）を添加し、その混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇ、５分間にわたって５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭで、次いで、１５分かけて１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭへと勾配させて溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物２．

５ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．７１ （ｄ， Ｊ ＝ ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４６ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．３， ２．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．２９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２２ （ｓ， １Ｈ）。

【０３０３】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

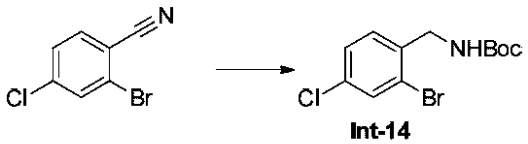
【表１０】

出発物質	生成物 （Ｉｎｔ番号）
	 Ｉｎｔ－１２
	 Ｉｎｔ－１３

【０３０４】

実施例１０：ｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモ－４－クロロベンジル）カルバマート Ｉｎｔ－１４

【化７６】



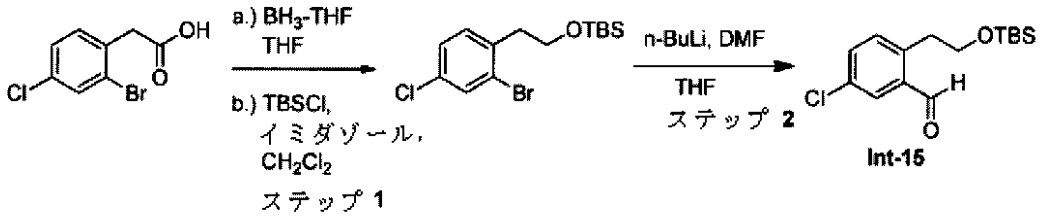
Int-14

マイクロ波バイアル内で、２－ブロモ－４－クロロベンゾニトリル（１．０ｇ、４．６ｍｍｏｌ）含有トルエン（６．００ｍＬ、５６．３ｍｍｏｌ）溶液をアルゴンでパージし、隔膜で密閉した。その溶液に、室温で１，１，３，３－テトラメチルジシロキサン（０．８１６ｍＬ、４．６２ｍｍｏｌ）を、続いて、チタンテトライソプロポキシド（１．３６ｍＬ、４．６２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を６０℃で２４時間にわたって撹拌した。反応物を室温に冷却し、１Ｎ ＨＣｌの添加によってクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃで（×２）で洗浄した。水層を３Ｎ ＮａＯＨの添加によって、ｐＨ約１０まで塩基性化し、ＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をCH_3CN（３．００ｍＬ、５７．４ｍｍｏｌ）中に溶解させ、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．０１ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）を添加した。多少の無色の沈澱物が観察された。その混合物に、トリエチルアミン（０．９６５８ｍＬ、６．９３０ｍｍｏｌ）を添加すると、懸濁液は、透明な溶液になった。３０分後に、その混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物を無色の固体として得た。収量４０４ｍｇ（２７％）。

【０３０５】

実施例１１：２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロベンズアルデヒド Ｉｎｔ－１５

【化７７】



ステップ１：［２－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

（２－ブロモ－４－クロロフェニル）酢酸（２５．０ｇ、１００ｍｍｏｌ含有ＴＨＦ（４００ｍＬ、５０００ｍｍｏｌ）溶液に、１．０Ｍボラン含有ＴＨＦ（１２０．２ｍＬ、１２０．２ｍｍｏｌ）を室温で緩徐に添加した。発泡が止まったら、生じた反応混合物を６０℃で終夜加熱した。反応物を、１．０Ｍ　ＨＣｌ水（３００ｍＬ、３００ｍｍｏｌ）を緩徐に慎重に添加することによってクエンチした。ＴＨＦを真空中で除去し、生じた残渣をEt_2Oと水に分液した。層を分離し、水層をEt_2Oで２回抽出した。合わせた有機溶媒を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗収量：２３．１ｇ。

上記で生成した粗製アルコール（２３．５ｇ、９９．８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（４３５．２ｍＬ、６７８９ｍｍｏｌ）溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（１１．８９ｇ、１７４．６ｍｍｏｌ）を、続いて、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（２２．５６ｇ、１４９．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２４時間にわたって撹拌した。反応物を水（２５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭで（３×）抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（７５０ｇ、ヘキサン、次いで、５０分かけて０～１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。収量：２３．９ｇ（２ステップで６９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．５７　（ｄ，Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　－０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

【０３０６】

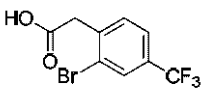
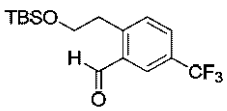
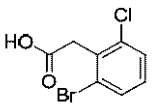
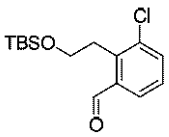
ステップ２：反応条件Ａ（実施例１１において示されているとおり）：２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－エチル）－５－クロロベンズアルデヒド

［２－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１５．５ｇ、４４．３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１９７ｍＬ、２４３０ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却し、この時点で、２．５０Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２４．８ｍＬ、６２．０ｍｍｏｌ）を添加した。５分間にわたって撹拌した後に、ＤＭＦ（５．１５ｍＬ、６６．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を－７８℃で１０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、室温に加温した。反応混合物を水（白色の固体を完全に溶解するのに十分な６０ｍＬ）でさらに希釈した。ＴＨＦを真空中で除去した。水性残渣をEt_2O（３００ｍＬ）で希釈し、層を分離し、水層をEt_2O（それぞれ７０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン中の溶液としてカラムに装填した。クロマトグラフィー（３３０ｇカラム、５０分かけて０～２０％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）を行って、標題化合物を得た。収量１２．７ｇ（９６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　１０．２５　（ｓ，１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　３．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８１　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０９　（ｓ，　６Ｈ）。

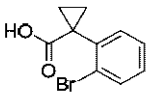
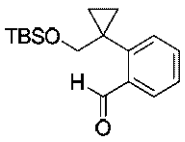
【０３０７】
ステップ２のための代替条件：反応条件Ｂ（例えば、下記のエントリー８）：
３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン－２－カルボアルデヒド
Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエタノール（４．４３０ｍＬ、４４．０８ｍｍｏｌ）含有ヘキサン（２５．０ｍＬ、１９１ｍｍｏｌ）の０℃冷却溶液に、２．５Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン溶液（３６．７ｍＬ、９１．７ｍｍｏｌ）をシリンジによって３０分かけて滴下添加した。反応混合物を０℃で撹拌し、次いで、－７８℃に冷却した。生じた混合物に、５－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－２－クロロピリジン（４．００ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）含有ヘキサン（２５．０ｍＬ、１９１ｍｍｏｌ）溶液をシリンジによって１５分かけて滴下添加した。反応混合物を－７８℃で１時間にわたって撹拌し、続いて、ＤＭＦ（５．１３ｍＬ、６６．２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２６ｍＬ、３２０ｍｍｏｌ）溶液をシリンジによって１５分かけて滴下添加した。生じた溶液を、－７８℃で１時間にわたって撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物６．６５５ｇを茶色の油として得た。粗製物質を、０～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（５５％）２．４３９ｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　１０．１５　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３３　（ｓ，　１Ｈ），　３．９１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　－０．００　（ｓ，　６Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）　Ｍ＋１　　３００．１。
【０３０８】
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：
【表１１－１】

エン	出発物質	ステップ	生成物	ＮＭＲデータ

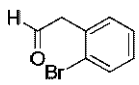
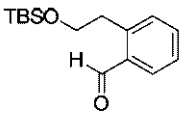
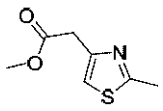
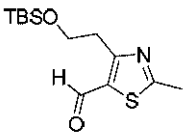
【表１１－２】

トリー		２のための反応条件	（Ｉｎｔ番号）	
1		A	 Ｉｎｔ－１６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．３１（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．２６（ｍ，２Ｈ），０．７４（ｓ，９Ｈ），－０．１５（ｓ，６Ｈ）。
2		A	 Ｉｎｔ－１７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．４７（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ

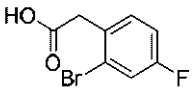
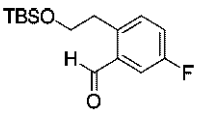
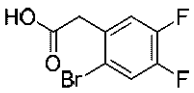
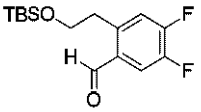
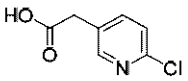
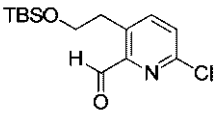
【表１１－３】

				d，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。
３		Ａ	 Ｉｎｔ－１８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．７５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），１．０４－０．９９（ｍ，２Ｈ），０．９０－０．８５（ｍ，２Ｈ），０．７８（ｓ，９Ｈ），－０．１６（ｓ，

【表１１－４】

				６Ｈ)。
4		A	 Ｉｎｔ－１９	^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ) δ １０．３８ (ｓ，１Ｈ)，７．９４ (ｄｄ，Ｊ ＝ ７．７，１．２ Ｈｚ，１Ｈ)，７．６３－７．５６ (ｍ，１Ｈ)，７．５０－７．４４ (ｍ，１Ｈ)，７．４０ (ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ)，３．９４ (ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，２Ｈ)，３．３４ (ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，２Ｈ)，０．９１ (ｓ，９Ｈ)，－０．００ (ｓ，６Ｈ)。
5		A	 Ｉｎｔ－２０	^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ) δ １０．０８ (ｓ，１Ｈ)，４．０７－３．９９ (ｍ，２Ｈ)，３．３１ (ｔ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ)，２．８２

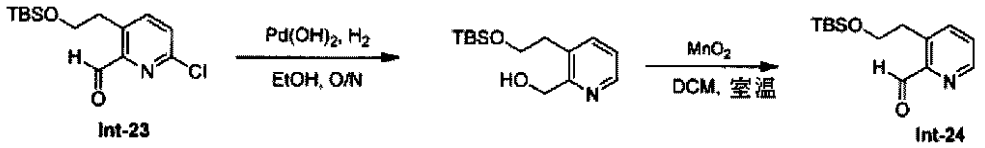
【表１１－５】

				（ｓ，３Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）。
6		A	 Ｉｎｔ－２１	Ｎ／Ａ
7		A	 Ｉｎｔ－２２	Ｎ／Ａ
8		B	 Ｉｎｔ－２３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．１５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）

【０３０９】

実施例１２：３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）ピリジン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２４

【化７８】



ステップ１：［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）ピリジン－２－イル］メタノール

３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン－２－カルボアルデヒド（Ｉｎｔ－２３、２．２９９ｇ、７．６６７ｍｍｏｌ）含有エタノール（７５．４ｍＬ、１２９０ｍｍｏｌ）溶液に、$NaHCO_3$（２．５７６ｇ、３０．６７ｍｍｏｌ）及びＰｅａｒｌｍａｎ触媒（炭素の水酸化パラジウム）（１０：９０、水酸化パラジウム：メタン、０．５３８ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を水素ガスでパージし、次いで、室温にて水素ガスのバルーン下で１５時間にわたって撹拌した。反応混合物をセライトのパッド上で濾過し、濾液を濃縮して、粗製生成物を灰色の残渣として得た。粗製物質を、０～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭで溶離するＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（９５％）１．９５５ｇを透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５４ － ８．４９ （ｍ， １Ｈ），７．６６ － ７．５４ （ｍ， １Ｈ），７．３１ － ７．２２ （ｍ， １Ｈ），４．８４ （ｓ， ２Ｈ），３．８７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．８１ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２Ｈ），０．８８ （ｓ， ９Ｈ），－０．００ （ｓ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） Ｍ＋１ ２６８．２

【０３１０】

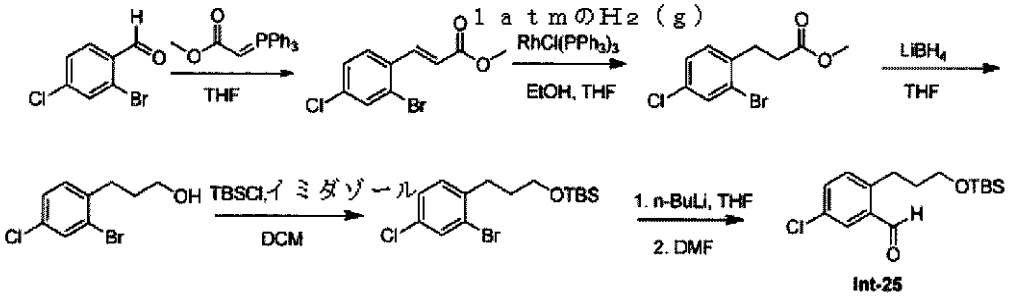
ステップ２：３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）ピリジン－２－カルボアルデヒド

［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）ピリジン－２－イル］メタノール（１．９９５ｇ、７．４６０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（７１．５ｍＬ、１１２０ｍｍｏｌ）溶液に、MnO_2（６．４９ｇ、７４．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２０時間にわたって撹拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。生じた濾液を濃縮して、粗製生成物２．４２１ｇを得た。粗製物質を、０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（６６％）１．３０８ｇを透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．２８ （ｄ， Ｊ ＝ ０．５ Ｈｚ， １Ｈ），８．８３ － ８．６４ （ｍ， １Ｈ），７．９１ － ７．７２ （ｍ， １Ｈ），７．５５ － ７．４４ （ｍ， １Ｈ），３．９５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ２Ｈ），３．３７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ２Ｈ），０．９０ （ｓ， ９Ｈ），－０．００ （ｓ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） Ｍ＋１ ２６６．２。

【０３１１】

実施例１３：２－（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝プロピル）－５－クロロベンズアルデヒド Ｉｎｔ－２５

【化７９】



ステップ１：メチル（２Ｅ）－３－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）アクリラート

フラスコに、２－ブロモ－４－クロロベンズアルデヒド（３．００ｇ、０．０１３７ｍｏｌ）が溶解したＴＨＦ（４０ｍＬ、０．５ｍｏｌ）を添加した。その溶液を、０℃に冷却し、（カルボメトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（５．２６ｇ、０．０１５７ｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を０℃で３０分間にわたって、室温で終夜撹拌し、次いで、セライトを反応物に添加し、続いて、濃縮乾固させた。残渣を固体装填し、ＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇカラム、２５分かけて０～３０～５０％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで溶離）によって精製して、標題化合物３．１５ｇ（８４％）をトランスとシスの２：１混合物として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２７５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１２】

ステップ２：メチル３－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）プロパノアート

一つ口丸底フラスコに、メチル（２Ｅ）－３－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）アクリラート（１．７８ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）を溶解させたエタノール（２０．０ｍＬ、３４２ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０．０ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）を添加した。トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｉ）クロリド（０．５９８ｇ、０．６４６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物をH_2ガスバルーン（３×）でパージした。次いで、生じた混合物を室温で週末にかけて、H_2ガスのバルーン下で撹拌した。バルーンを除去し、その混合物をアルゴンでフラッシュした。次いで、セライトを反応混合物に添加し、濃縮乾固した。残渣を固体装填し、ＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇカラム、２０分かけて０～３０～５０％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで溶離）によって精製して、標題化合物１．６２ｇ（９０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．５５（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３１３】

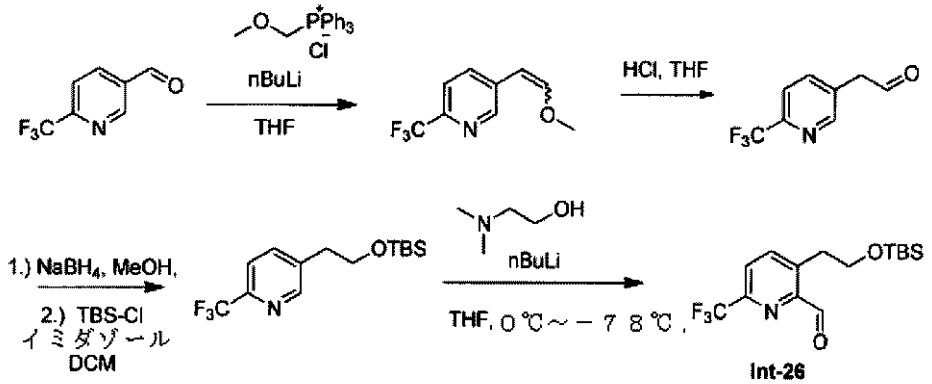
ステップ３及び４：２－（３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝プロピル）－５－クロロベンズアルデヒド

これらのステップを、実施例１１と類似の様式で、ステップ１のＢＨ３／ＴＨＦの代わりに$LiBH_4$を使用し、かつステップ２の反応条件Ａを使用して行った。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ １０．２７（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝２．６ Ｈｚ，９Ｈ），０．０６（ｓ，６Ｈ）。

【０３１４】

実施例１４：３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２６

【化８０】



ステップ１：５－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン及び５－［（Ｚ）－２－メトキシビニル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン

（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（１１．７ｇ、３４．３ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下で２５０ｍｌ二つ口丸底フラスコ内に入れた。ＴＨＦ（１．００ｅ２ｍｌ、１２３０ｍｍｏｌ）を添加し、懸濁液を－７８℃で冷却した。２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１２．８ｍｌ、３２．０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物はオレンジ色になったが、懸濁液が残留した。反応物を０℃で加温すると、暗オレンジ色になり、溶液として出現し、これを、０℃で３０分間にわたって、アルゴン雰囲気下で撹拌した。その溶液に、５－ホルミル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（４．００ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍｌ、１２３ｍｍｏｌ）を０℃で迅速に滴下添加した。反応物を３０分間にわたって０℃で、アルゴン雰囲気下で撹拌した。反応物を室温に加温し、クエンチした。ＴＬＣ（１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）は、その直上のメジャーなスポットを有して残留する出発物質を示さなかった。反応物を水及び飽和NH_4Clでクエンチした。反応物をＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭと共に２２０ｇのｇｏｌｄ　ｉｓｃｏカラム（１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成、１００ｍｌ／分）上に装填して、生成物を標題生成物の１：１混合物として、黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）２０３．９（ｍ＋１）。

【０３１５】

ステップ２：［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］アセトアルデヒド

５－［（Ｚ）－２－メトキシビニル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１．３０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）及び５－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（１．３０ｇ、６．４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１００ｍＬ、１０００ｍｍｏｌ）溶液に、１Ｎ　ＨＣｌを添加した。反応物を終夜撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$の添加によって塩基化し、その混合物を、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（８０ｇのＩＳＣＯ、３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成）によって精製して、標題化合物を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．６６（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ）。

【０３１６】

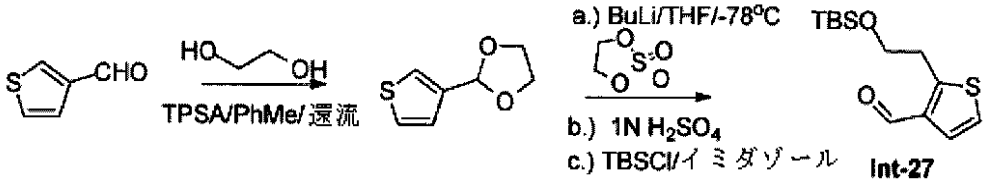
ステップ３及び４：３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボアルデヒド

これらのステップを、実施例１１と類似の様式で、ステップ１のBH_3／ＴＨＦの代わりに$NaBH_4$を使用し、かつステップ２の反応条件Ｂを使用して行った。ＬＣＭＳ（ＦＡ）３３５．２（Ｍ＋１）

【０３１７】

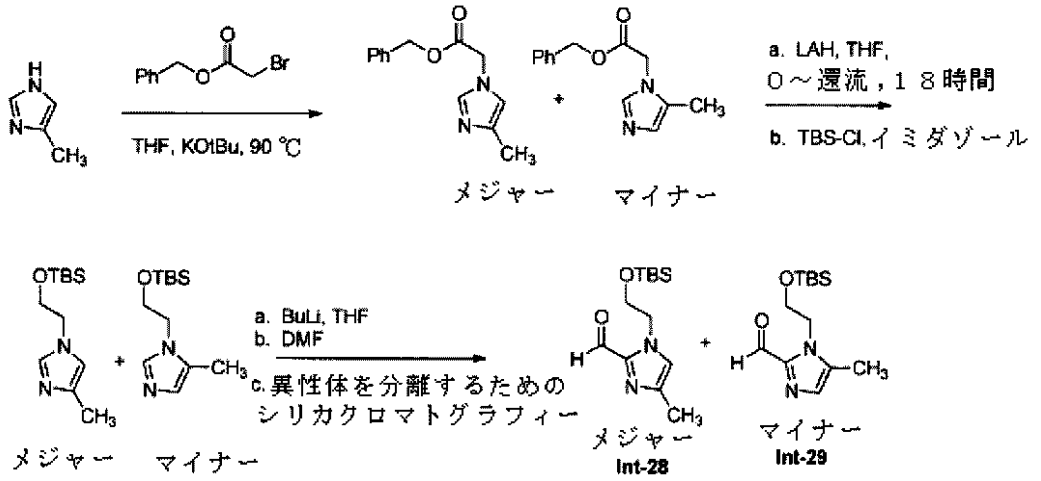
実施例１５：２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）チ

オフェン－３－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２７
【化８１】



ステップ１：３－チオフェンカルボキサルデヒドエチレンアセタール
　３－チオフェンカルボキサルデヒド（５．８３４１ｇ、５２．０２０ｍｍｏｌ）及び１，２－エタンジオール（９．６８６３ｇ、１５６．０６ｍｍｏｌ）を、トルエン（１８０ｍＬ、１７００ｍｍｏｌ）に添加し、次いで、その溶液に、トルエンスルホン酸（０．３５８３２ｇ、２．０８０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を還流状態で２４時間にわたって撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水４０ｍｌで３回洗浄した。有機層を濃縮して、標題化合物７．３４ｇ（９０％）を粗製油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４４　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　３．０，　１．２，　０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．０，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．０，　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９３　（ｓ，　１Ｈ），　４．１５　－　４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　４．０７　－　４．０１　（ｍ，　２Ｈ）。
【０３１８】
ステップ２：２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）チオフェン－３－カルボアルデヒド
　３－チオフェンカルボキサルデヒドエチレンアセタール（４．３３ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１３０．０ｍＬ、１６０３ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却し、その時点で、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１７．７４ｍＬ、４４．３５ｍｍｏｌ）を添加した。溶液に、硫酸エチレン（３．７８４６ｇ、３０．４９２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）溶液を添加し、反応物を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物を真空中で、元の体積の約２０％に濃縮し、次いで、９８％$H_2SO_4$６ｍｌ含有水溶液３０ｍｌを、その混合物に添加した。次いで、この混合物を７５℃で終夜撹拌した。その溶液を飽和$NaHCO_3$水溶液１５０ｍｌに緩徐に添加して中和させ、次いで、ＤＣＭ５０ｍｌで３回抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ、２０００ｍｍｏｌ）中に溶解させ、それに、１Ｈ－イミダゾール（３．７７４ｇ、５５．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（５．０１３ｇ、３３．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間にわたって撹拌し、水６０ｍｌに注ぎ入れた。その水溶液をＤＣＭ４０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム（８０ｇ、溶離液は１５分かけた０～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物３．１０２ｇ（４１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　１０．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．４，　０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８８　（ｓ，　９Ｈ），　－０．００　（ｓ，　６Ｈ）。
【０３１９】
実施例１６：１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド（Ｉｎｔ－２８）及び１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド（Ｉｎｔ－２９）

【化８２】



ステップ１：ベンジル（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）アセタート及びベンジル（５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）アセタート

オーブン乾燥させた５００ｍＬ二つ口丸底フラスコに窒素下で、４－メチルイミダゾール（２．００ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を装入し、次いで、７０℃油浴に入れた。１．００Ｍのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド含有ＴＨＦ（２６．８ｍＬ、２６．８ｍｍｏｌ）を流れで添加した。２－ブロモ酢酸ベンジル（４．２５ｍＬ、２６．８ｍｍｏｌ）を一度に添加し、３０分後に、氷を添加することによってクエンチし、飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して、真空中で濃縮した。油が残留した。残渣に、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、茶色の油（２．０６ｇ）を得た。ＬＣＭＳは、この物質が標題化合物の混合物であることを示す。次のステップにおいてそのまま使用した。ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　２３１．１

【０３２０】

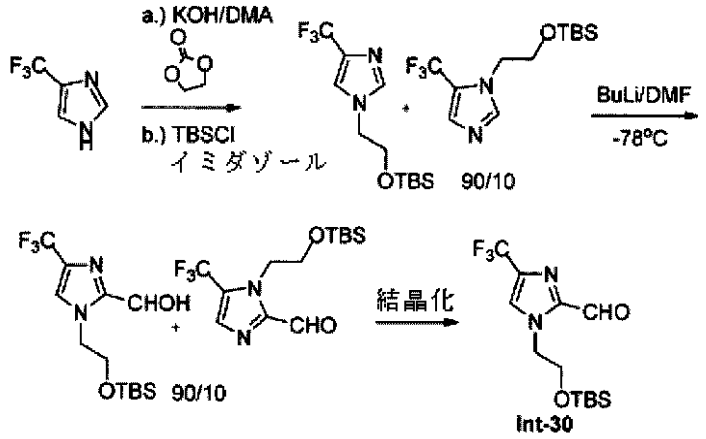
ステップ２及び３：１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド及び１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド

これらのステップを、実施例１１と類似の様式で、ステップ１のBH_3／ＴＨＦの代わりにテトラヒドロアルミン酸リチウムを使用し、かつステップ２の反応条件Ａを使用して行った。メジャー異性体：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７４　（ｓ，　１Ｈ），　６．９８　（ｓ，　１Ｈ），　４．４８　－　４．４３　（ｍ，　２Ｈ），　３．８８　－　３．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　０．８３　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０９　（ｓ，　６Ｈ）。

【０３２１】

実施例１７：１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－３０

【化８３】



ステップ１：１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（Ａ）及び１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール

４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（６．２３３ｇ、４５．８０ｍｍｏｌ）含有Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３０．０ｍＬ、３２３ｍｍｏｌ）溶液に、炭酸エチレン（４．８４０ｇ、５４．９７ｍｍｏｌ）及び水酸化カリウム（０．２５７０ｇ、４．５８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１６０℃で２時間にわたって加熱し、次いで、０℃に冷却した。冷却混合物に、ＤＣＭ（８０．０ｍＬ、１２５０ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－イミダゾール（６．２３７ｇ、９１．６１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、その溶液にｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（８．９７５ｇ、５９．５５ｍｍｏｌ）を緩徐に添加した。反応物を室温でさらに２時間にわたって撹拌した。次いで、その混合物を水１５０ｍｌに注ぎ入れ、ＤＣＭ５０ｍｌで２回抽出した。有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム（８０ｇ）によって精製した。生成物は、立体異性体（ＮＭＲによるとＡ／Ｂ＝９０／１０）を含有し、これは、クロマトグラフィーによっては分離することができなかった。混合物の全回収量：油として９．７０ｇ（７２％）。生成物をそのまま、次のステップにおいて使用した。

【０３２２】

ステップ２：１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド

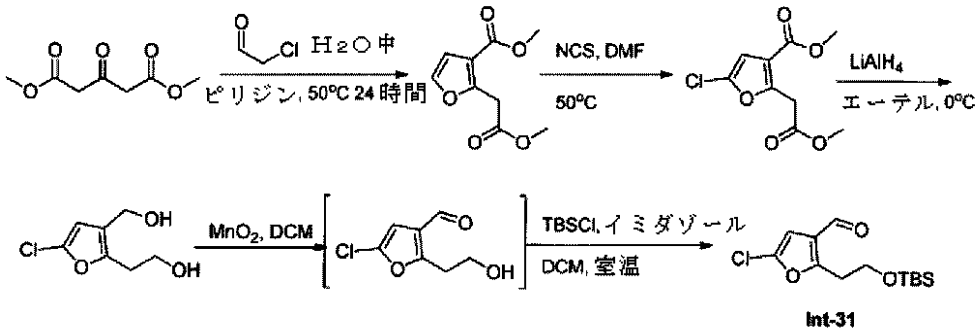
上記で単離した１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（９．５０ｇ、３２．３ｍｍｏｌ）及び１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（０．９５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の９０：１０混合物をＴＨＦ（１５０．０ｍＬ、１８４９ｍｍｏｌ）中に溶解させて、その溶液を－７８℃に冷却した。その溶液に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（２０．６５ｍＬ、５１．６３ｍｍｏｌ）含有ヘキサンを－７８℃で１５分かけて添加し、次いで、その溶液に、ＤＭＦ（７．７８４ｇ、１０６．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間にわたって撹拌し、その時点で、酢酸（３．６７０ｍＬ、６４．５４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温に加温した。その溶液を、水２００ｍｌに注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ１５０ｍｌで３回抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、次いで、ＩＳＣＯカラム（８０ｇ、溶離液は１５分かけた０～３５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、粗製生成物７．３５ｇを得、これは、位置異性体の９０：１０混合物を含有した。粗製生成物を、３０％ＤＣＭ含有ヘキサンから結晶化させて、標題化合物３．４５２ｇ（３３％）を単一の位置異性体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．９２ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．６３ （ｓ， １Ｈ），４．６

９－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９１（ｍ，２Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＡＡ）Ｍ＋１３２３

【０３２３】

実施例１８：２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロ－３－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－３１

【化８４】



Int-31

ステップ１：メチル３－（メトキシカルボニル）－２－フランアセタート

（メチル３－（メトキシカルボニル）－２－フランアセタートを、Ｍ．Ｔａｄａ，ｅｔａｌ．Ｃｈｅｍ　Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．４２（１０），２１６７～２１６９，１９９４において報告された手順に従って調製した。５０％クロロアセトアルデヒド含有水溶液（４．６４ｍＬ、３６．５ｍｍｏｌ）を、撹拌しながら室温でジメチル１，３－アセトンジカルボキシラート（５．００ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）含有ピリジン（１０．０ｍＬ、１２４ｍｍｏｌ）の溶液に滴下添加した。僅かな発熱が観察された。次いで、そのオレンジ色の溶液をアルゴン下で１８時間にわたって、５０℃で加熱した。反応物を室温に冷却し、水とＥｔＯＡｃに分液した。有機層を順に１Ｎ　ＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、１Ｎ　ＮａＯＨ及びブラインで洗浄した。次いで、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、生成物３．３８６ｇ（６０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３４（ｄ，Ｊ＝２．０　Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝１．９　Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＡＡ）：（Ｍ＋Ｈ）１９９．１

【０３２４】

ステップ２：メチル５－クロロ－２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－フロアート

還流凝縮器を備えた１００ｍＬ丸底フラスコ内で、メチル３－（メトキシカルボニル）－２－フランアセタート（２．３２８０ｇ、１１．７４７ｍｍｏｌ）及びＮ－クロロスクシンイミド（１．５７ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２３．６ｍＬ）溶液を５０℃で２時間にわたって撹拌した。Ｎ－クロロスクシンイミド（１．５７ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５０℃で１．５時間にわたって撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、飽和Na_2SO_3、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、生成物２．０６２ｇ（７５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　６．４８（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＡＡ）：（Ｍ＋Ｈ）２３３．０／２３５．０

【０３２５】

ステップ３：２－［５－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）－２－フリル］エタノール

メチル５－クロロ－２－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－フロアート（２．

０４８ｇ、８．８０４ｍｍｏｌ）含有エーテル（７．９３１ｍＬ）中の溶液に、０℃、アルゴン下で、１．０Ｍテトラヒドロアルミン酸リチウム含有ＴＨＦ（２６．５０ｍＬ、２６．５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３時間にわたって室温で撹拌した。次いで、反応物を０℃に冷却し、水及び１Ｎ　ＨＣｌでクエンチした。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで（２×）抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ、ＵＶ及びＫＭｎＯ４染色を用いるＴＬＣによってモニター）によって精製して、生成物１．００９ｇ（６５％）を茶色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　６．１４　（ｓ，　１Ｈ），　４．４２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２２　（ｓ，　２Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ－ＯＨ）　１５９．０

【０３２６】

ステップ４：２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロ－３－フルアルデヒド

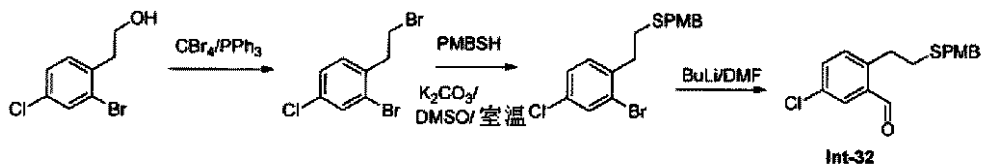
２－［５－クロロ－３－（ヒドロキシメチル）－２－フリル］エタノール（０．７９６ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１６７ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（３．９２ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２時間にわたって撹拌した。MnO_2（３．９２ｇ、４５．１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で２．５時間にわたって撹拌した。その混合物を、セライトのパッドで濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を５００ｍＬ丸底フラスコに移し、溶媒の体積を、約１００ｍＬが残留するまで減少させて、５－クロロ－２－（２－ヒドロキシエチル）－３－フルアルデヒドの溶液を得た。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ＋Ｈ）　１７５．０／１７７．０

この５－クロロ－２－（２－ヒドロキシエチル）－３－フルアルデヒドの溶液に、１Ｈ－イミダゾール（０．６１４ｇ、９．０１ｍｍｏｌ）を、続いて、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（１．０２ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を室温、アルゴン下で数分間にわたって撹拌し、次いで、冷蔵庫内で１７時間保存した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで（２×）抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロ－３－フルアルデヒド５１３ｍｇ（３９％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８５　（ｓ，　１Ｈ），　６．４９　（ｓ，　１Ｈ），　３．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１１　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．８３　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０３　（ｓ，　６Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ＋Ｈ）　２８９．１／２９１．１

【０３２７】

実施例１９：５－クロロ－２－｛２－［（４－メトキシベンジル）スルファニル］エチル｝ベンズアルデヒド　Ｉｎｔ－３２

【化８５】



ステップ１：２－ブロモ－１－（２－ブロモエチル）－４－クロロベンゼン

２－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）エタノール（１．９７ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）及び四臭化炭素（３．６１ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０．０ｍＬ、４６８ｍｍｏｌ）中に溶解させ、次いで、室温でトリフェニルホスフィン（３．２９ｇ、１２．５

ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間にわたって撹拌した。反応混合物に、撹拌しながらヘキサン１００ｍＬを添加し、その時点で、沈澱物が形成し、これを、濾過によって除去した。濾液を濃縮し、フラッシュカラム（８０ｇカラム、溶離液は１００％ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．９２ｇ（７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．５５　－　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），７．２３　－　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．４９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０３２８】

ステップ２：２－ブロモ－４－クロロ－１－｛２－［（４－メトキシベンジル）スルファニル］エチル｝ベンゼン４－（｛［２－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）エチル］スルファニル｝メチル）フェニルメチルエーテル

２－ブロモ－１－（２－ブロモエチル）－４－クロロベンゼン（２．４７ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）及びｐ－メトキシ－α－トルエンチオール（１．３２６２ｍＬ、９．５１９０ｍｍｏｌ）含有ジメチルスルホキシド（６．００ｍＬ、８４．５ｍｍｏｌ）溶液に、炭酸カリウム（２．２８８０ｇ、１６．５５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で７２時間にわたって撹拌した。反応物を、水４０ｍｌに注ぐことによってクエンチし、層を分離し、水層をＤＣＭ１５ｍｌで２回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、フラッシュカラム（８０ｇ、溶離液は１５分間にわたる０～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．９５ｇ（６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４８　（ｓ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１３　（ｍ，３Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　（ｄ，Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７５　（ｓ，　３Ｈ），　３．６４　（ｓ，２Ｈ），　２．９３　－　２．７９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６５　－　２．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０３２９】

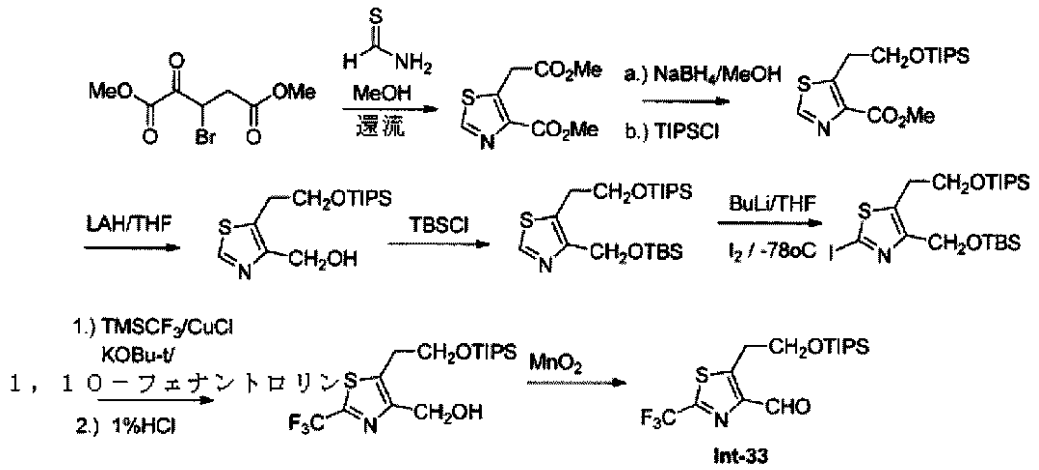
ステップ３：５－クロロ－２－｛２－［（４－メトキシベンジル）スルファニル］エチル｝ベンズアルデヒド

２－ブロモ－４－クロロ－１－｛２－［（４－メトキシベンジル）スルファニル］エチル｝ベンゼン４－（｛［２－（２－ブロモ－４－クロロフェニル）エチル］スルファニル｝メチル）フェニルメチルエーテル（１．１０２ｇ、２．９６４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４０．０ｍＬ、４９３ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．０１６ｍＬ、５．０４０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を－７８℃で１０分間にわたって撹拌した。次いで、ＤＭＦ（１．１４８ｍＬ、１４．８２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を－７８℃で５分間にわたって撹拌した。その混合物を１０分かけて室温に加温し、次いで、その溶液をブライン３０ｍｌに注ぎ入れた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ４０ｍｌで３回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー処理して（溶離液はヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝３／１）、標題化合物０．４５７２ｇ（４８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　１０．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　３Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．７８　（ｓ，３Ｈ），　３．６９　（ｓ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６７　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０３３０】

実施例２０：２－（トリフルオロメチル）－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－３３

【化８６】



ステップ１：メチル５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

ジメチル３－ブロモ－２－オキソペンタンジオアート（７．５２ｇ、２９．７ｍｍｏｌ）含有メタノール（１００ｍＬ、２０００ｍｍｏｌ）溶液に、メタンチオアミド（２．７２ｇ、４４．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を還流状態で２時間にわたって撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで、残渣にＴＨＦ２５ｍｌを添加した。その溶液に、撹拌しながらヘキサン４０ｍｌを添加し、その時点で、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュカラム（８０ｇ、溶離液は２０分間にわたる３０～９０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物４．１８ｇ（６５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７３ （ｓ， １Ｈ），４．３７ （ｓ， ２Ｈ），３．９５ （ｓ， ３Ｈ），３．７７ （ｓ， ３Ｈ）。

【０３３１】

ステップ２：メチル５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

メチル５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（１．４５ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）及び２，６－ルチジン（１．３４７ｍＬ、１１．６３ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（６０．０ｍＬ、９３６ｍｍｏｌ）の０℃溶液に、トリイソプロピルシリルトリフラート（２．２９３ｍＬ、８．５３１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、生じた混合物をＤＣＭ（７０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物１．５５３ｇ（５１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．６６ （ｓ， １Ｈ），３．９６ （ｓ， ３Ｈ），３．９５ （ｔ， ２Ｈ），３．５７ － ３．５２ （ｔ， ２Ｈ）。

【０３３２】

ステップ３：（５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－イル）メタノール

メチル５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（１．７０ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（６０．０ｍＬ、７．４０Ｅ２ｍｍｏｌ）溶液に、テトラヒドロアルミン酸リチウム（０．２８１７ｇ、７．４２２ｍｍｏｌ）を０℃で緩徐に添加した。反応物を０℃で３０分間にわたって撹拌し、次いで、撹拌しながら２時間にわたって室温に加温した。その溶液を、撹拌しながら水８０ｍｌと酢酸５ｍｌとの混合物に緩徐に注いだ。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ７０

ｍｌで３回抽出した。有機層を濃縮し、フラッシュカラム（４０ｇ、溶離液は０～９０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物（０．８０９０ｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．６２　（ｓ，　１Ｈ），　３．９５　（ｍ，　Ｊ　＝　１０．１，　４．２　Ｈｚ，　５Ｈ），　３．５１　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．０８　－　０．９４　（ｍ，　２１Ｈ）。

【０３３３】

ステップ４：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール

丸底フラスコに、（５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－イル）メタノール（０．８０９０ｇ、２．５６４ｍｍｏｌ）、１Ｈ－イミダゾール（０．５２３６ｇ、７．６９１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ６０ｍｌ、及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（０．６１８３ｇ、４．１０２ｍｍｏｌ）を添加した。生じた反応混合物を、室温で４時間にわたって撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ中に懸濁させた。その混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー処理して（４０ｇカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）、標題化合物０．８０４３ｇ（７３％）を油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．４８　（ｓ，　１Ｈ），　４．７４　（ｓ，　２Ｈ），　３．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．０４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９８　－　０．９３　（ｍ，　２１Ｈ），　０．８１　（ｓ，　９Ｈ），　０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

【０３３４】

ステップ５：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－ヨード－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール

４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール（０．４３２０ｇ、１．００５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ、２４６ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（１．２０６ｍＬ、３．０１５ｍｍｏｌ）含有ヘキサンを、続いて、ヨウ素（０．３３１６ｇ、１．３０７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ２ｍｌ溶液を添加し、反応物を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物に、酢酸（０．１８１１ｇ、３．０１５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ１ｍｌ溶液を添加し、次いで、溶媒を真空中で除去した。残渣をフラッシュカラム（２４ｇカラム、溶離液は０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物０．４２１０ｇ（７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　４．７０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．０２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．００　－　０．９５　（ｍ，　２１Ｈ），　０．８１　（ｓ，　９Ｈ），　－０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

【０３３５】

ステップ６：［２－（トリフルオロメチル）－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－イル］メタノール

カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．４２５８ｇ、３．７９４ｍｍｏｌ）、ｏ－フェナントロリン（０．６８３７ｇ、３．７９４ｍｍｏｌ）及び一塩化銅（０．３７５６ｇ、３．７９４ｍｍｏｌ）を、ヒートガンによって乾燥させた１００ｍｌフラスコに添加した。フラスコを、ゴムストッパーで密閉し、真空でパージし、次いで、アルゴンを逆充填した。フラスコにＤＭＦ（８．００ｍＬ、１０３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で３０分間にわたって撹拌し、その時点で、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（０．５９２９ｍＬ、３．７９４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって室温で撹拌した。次に、その混合物に、４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－ヨード－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１

，３－チアゾール（０．４２１７ｇ、０．７５８８ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ２ｍｌ溶液を添加し、反応物を５０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を水１００ｍｌに注ぎ入れ、層を分離し、水層をＤＣＭ５０ｍｌで３回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。生じた残渣を１％ＨＣｌメタノール溶液３０ｍｌ中で溶解させ、反応物を室温で３０分間にわたって撹拌した。次いで、その溶液を飽和ＮａＣｌ６０ｍｌに注ぎ入れ、層を分離し、水層をＤＣＭ４０ｍｌで３回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、生じた残渣をフラッシュカラム（２４ｇカラム、溶離液は０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物０．１７３２ｇ（６０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ），３．８２ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ），３．０４ （ｔ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ），１．０４ － ０．８４ （ｍ， ２１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＡＡ） Ｍ＋１ ３８４。

【０３３６】

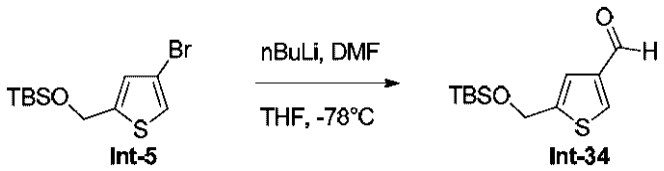
ステップ７：２－（トリフルオロメチル）－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－カルボアルデヒド

［２－（トリフルオロメチル）－５－｛２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］エチル｝－１，３－チアゾール－４－イル］メタノール（０．２２９７ｇ、０．５９８９ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（４０．０ｍＬ、６２４ｍｍｏｌ）溶液に、MnO_2（０．６２４８ｇ、７．１８７ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応が完了しなかったため、MnO_2（０．２０８３ｇ、２．３９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに８時間にわたって室温で撹拌した。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（１３７ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．１１ （ｓ， １Ｈ），３．８９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ， ２Ｈ），３．４８ （ｔ，Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， ２Ｈ），１．０６ － ０．９３ （ｍ， ２１Ｈ）。

【０３３７】

実施例２１：５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）チオフェン－３－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－３４

【化８７】

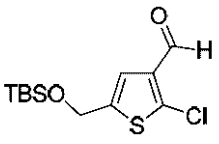
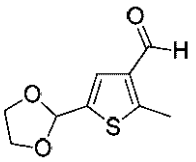


ヒートガン乾燥させた２５０ｍＬ丸底フラスコに、２．５０Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ（８．５９０ｍＬ、２１．４８ｍｍｏｌ）含有ヘキサン及びＴＨＦ（３０．０ｍＬ、３．７０Ｅ２ｍｍｏｌ）を装入し、－７８℃に冷却した。次に、Ｉｎｔ－５（６．００ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）を添加し（未希釈）、その溶液を５分間にわたって－７８℃で撹拌した。次いで、その混合物に、ＤＭＦ（２．２６８ｍＬ、２９．２８ｍｍｏｌ）を迅速に滴下添加し、反応物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物を、水（８０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン中の溶液としてカラムに装填した。クロマトグラフィーを行って（２２０ｇカラム、溶離液は０～１０％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）、１つのマイナーなピーク、次いで、メジャーな標題生成物ピークを得た。収量１．９５ｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７２ （ｓ， １Ｈ），７．９０ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．２０ （ｓ， １Ｈ），４．７８ － ４．７３ （ｍ， ２Ｈ），０．８２ （ｓ， ９Ｈ），－０．００ （ｓ， ６Ｈ）。

【０３３８】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

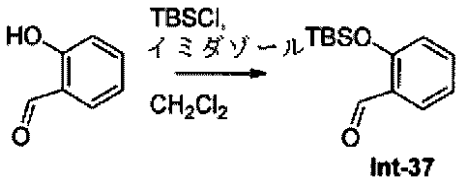
【表１２】

エントリー	出発物質	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＮＭＲデータ
1	Ｉｎｔ－６	 Ｉｎｔ－３５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８６（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。
2	Ｉｎｔ－１	 Ｉｎｔ－３６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．９５（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），６．００（ｓ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ）。

【０３３９】

実施例２２：２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝ベンズアルデヒド Ｉｎｔ－３７

【化８８】



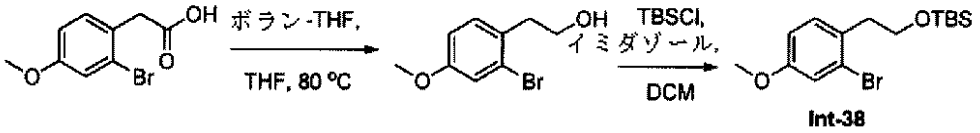
２－ヒドロキシベンズアルデヒド（２．６２ｍＬ、２４．６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３０ｍＬ、４００ｍｍｏｌ）溶液に、１Ｈ－イミダゾール（５．０２ｇ、７３．７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（５．５５ｇ、３６．８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、濃厚なスラリーを終夜室温で撹拌した。水（２０ｍＬ）でクエンチし、追加のＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭ（それぞれ４０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。乾燥装填のために、粗製残渣をセライト（５０ｍＬ）に吸着させた。クロマトグラフィー（８０ｇカラム、０～５％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）を行って、１つのメジャーなピークを得た。収量５．２ｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ

１０．４１（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ），０．２２（ｓ，６Ｈ）。

【０３４０】

実施例２３：［２－（２－ブロモ－４－メトキシフェニル）エトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン　Ｉｎｔ－３８

【化８９】

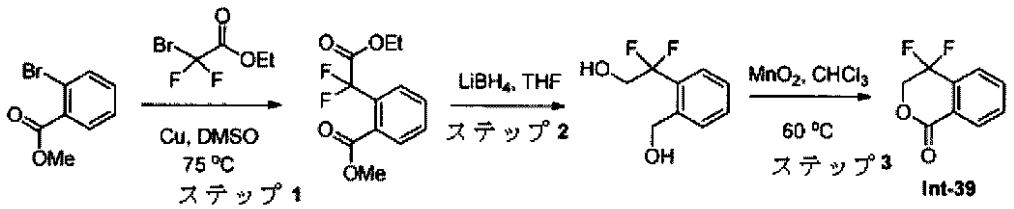


このシークエンスを、実施例１１のステップ１において記載した様式と類似の様式で、出発物質として２－ブロモ－４－メトキシフェニル酢酸で開始して行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．１７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，５Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０３４１】

実施例２４：４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン　Ｉｎｔ－３９

【化９０】



ステップ１：メチル２－（２－エトキシ－１，１－ジフルオロ－２－オキソエチル）ベンゾアート

２－ヨード安息香酸メチル（１．１２ｍＬ、７．６３ｍｍｏｌ）含有ジメチルスルホキシド（３３．４ｍＬ、４．７０Ｅ２ｍｍｏｌ）溶液に、室温でブロモジフルオロ酢酸エチル（１．４７５ｍＬ、１１．４５ｍｍｏｌ）を、続いて、活性化銅（１．４５５ｇ、２２．９０ｍｍｏｌ）を添加した。反応容器をアルゴンでパージした後に、反応物を７５℃で１４時間にわたって加熱した。室温に冷却した後に、反応物を１Ｎ　KH_2PO_4溶液（２００ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。混合物を分液漏斗に移し、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で希釈した。下方の水層は、青色の懸濁固体を含有し、上方の有機層は、黄色の懸濁固体を含有した。層を分離し、ＥｔＯＡｃ層（黄色の固体を含有）を濾過した。濾液を水で２回かつブラインで１回洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をヘキサン中の溶液として、完全な溶解のために少量のＤＣＭと共にカラムに装填した。クロマトグラフィー（８０ｇカラム、３５分かけて０～２５％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）を行って、２つの非常にマイナーな副産物ピークを、次いで、メジャーな標題化合物ピークを得た。収量１．７５ｇ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　８．０３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），

３．９０（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３４２】

ステップ２：２，２－ジフルオロ－２－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エタノール。

メチル２－（２－エトキシ－１，１－ジフルオロ－２－オキソエチル）ベンゾアート（１．７５ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（７９．２ｍＬ、９７７ｍｍｏｌ）溶液に、２．００Ｍホウ水素化リチウム含有ＴＨＦ（１０．２ｍＬ、２０．３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を冷蔵庫（約４℃）内で終夜撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）の添加によって慎重にクエンチした。次いで、反応混合物をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（それぞれ４０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＤＣＭ中の溶液として、カラムに装填した。クロマトグラフィー（４０ｇカラム、２５分かけて０～５０％のＥｔＯＡｃ：ヘキサン）を行って、１種のメジャーな化合物を得た。収量９０９ｍｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．５７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，１Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ（ＦＡ）：Ｍ＋Ｎａ＝２１１。

【０３４３】

ステップ３：４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン

２，２－ジフルオロ－２－［２－（ヒドロキシメチル）フェニル］エタノール（０．９０５ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）含有クロロホルム（６０．１３ｍＬ、７５１．６ｍｍｏｌ）溶液に、室温でMnO_2（５．２８４ｇ、６０．７８ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１８時間にわたって５０℃で撹拌した。室温に冷却した後に、反応物を、セライトパッドで濾過し、残渣の固体をＥｔＯＡｃで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物を得た。収量６４２ｍｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ／ＭＳ（ＦＡ）：Ｍ＋Ｈ＝１８５。

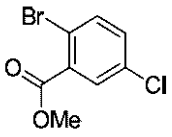
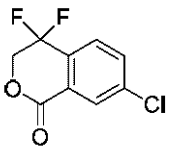
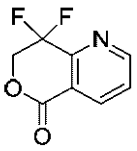
【０３４４】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表１３－１】

エントリー	出発物質	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＮＭＲデータ

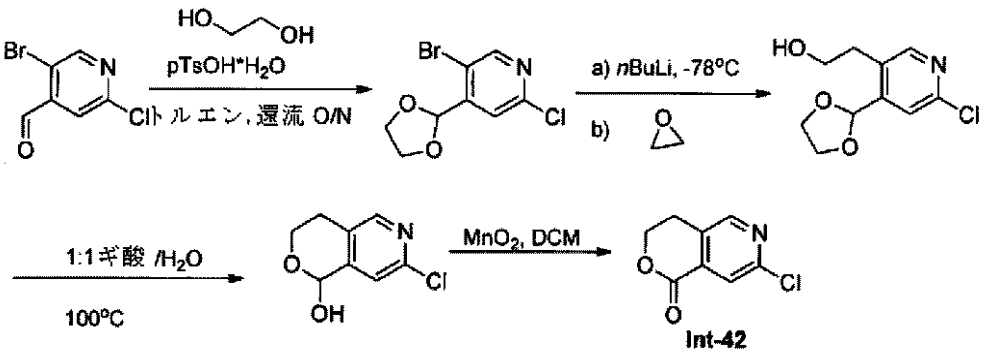
【表１３－２】

1		 Ｉｎｔ－４０	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．０８－８．０５ （ｍ，１Ｈ），８．０２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．９１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．００ （ｔ，Ｊ ＝ １１．６ Ｈｚ，２Ｈ）
2		 Ｉｎｔ－４１	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ４．８，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．５１ （ｄｑ，Ｊ ＝ ８．０，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６５ （ｍ，１Ｈ），４．８０ （ｔ，Ｊ ＝ １１．０ Ｈｚ，２Ｈ）

【０３４５】

実施例２５：７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－オン　Ｉｎｔ－４２

【化９１】



ステップ１：５－ブロモ－２－クロロ－４－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン

５－ブロモ－２－クロロピリジン－４－カルボキサルデヒド（５．２３５ｇ、２３．７５ｍｍｏｌ）及び１，２－エタンジオール（６．６２ｍＬ、１１９ｍｍｏｌ）含有トルエ

ン（３６．０ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．２２６ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコに、Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップ（還流凝縮器が装着されている）を装着し、反応混合物を、還流状態で、アルゴン下で１７時間にわたって撹拌した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移した。その混合物を飽和$NaHCO_3$（２×）及びブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。暗茶色の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、生成物６．００ｇ（９６％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．６５ （ｓ， １Ｈ）， ７．５８ （ｓ， １Ｈ）， ５．９５ （ｓ， １Ｈ）， ４．１３ － ３．９７ （ｍ， ４Ｈ）； ＬＣＭＳ： （ＡＡ） Ｍ＋１ ２６４．０／２６６．０

【０３４６】

ステップ２：２－［６－クロロ－４－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－３－イル］エタノール

５－ブロモ－２－クロロ－４－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン（５．６０ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）をアルゴン下でＴＨＦ（３５．２９ｍＬ）中に溶解させて、生じた黄色の溶液を－７８℃に冷却した。内部温度を－７０℃未満に維持しながら、その混合物に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１１．８５ｍＬ、２９．６４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。生じた茶色の混合物を１時間にわたって－７８℃で撹拌し、その時点で、シリンジによって２．５０Ｍ酸化エチレン含有ＴＨＦ（１２．７０ｍＬ、３１．７６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を５分間にわたって撹拌し、次いで、温度を－７０℃未満に維持しながら、三フッ化ホウ素エーテラート（４．８２９ｍＬ、３８．１１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を－７８℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$（２６ｍＬ）及びブライン（２６ｍＬ）の添加によってクエンチし、反応物を室温に加温した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで（２×）抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。黄色の油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．９７３ｇ（２０％）をオレンジ色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．３０ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｓ， １Ｈ）， ６．０１ （ｓ， １Ｈ）， ４．７５ （ｔ， Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０９ － ３．９５ （ｍ， ４Ｈ）， ３．６４ － ３．５６ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８５ （ｔ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ２Ｈ）； ＬＣＭＳ： （ＡＡ） Ｍ＋１ ２３０．０／２３２．０。

【０３４７】

ステップ３：７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－オール

２－［６－クロロ－４－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン－３－イル］エタノール（９７２．０ｍｇ、４．２３２ｍｍｏｌ）含有ギ酸（１４．５３ｍＬ、３８５．１ｍｍｏｌ）及び水（１４．４９ｍＬ、８０４．１ｍｍｏｌ）の溶液を１００℃で３時間にわたって撹拌した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移し、飽和$NaHCO_3$（２×）及びブラインで洗浄した。次いで、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製標題化合物７１９ｍｇ（８２％）をベージュ色の固体として得、これを、精製せずに次のステップで使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２６ （ｓ， １Ｈ）， ７．３１ （ｓ， １Ｈ）， ７．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．７６ （ｄ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０６ － ３．９７ （ｍ， １Ｈ）， ３．８９ － ３．８２ （ｍ， １Ｈ）， ２．７９ － ２．７１ （ｍ， ２Ｈ）； ＬＣＭＳ： （ＡＡ） Ｍ＋１ １８６．１／１８８．１

【０３４８】

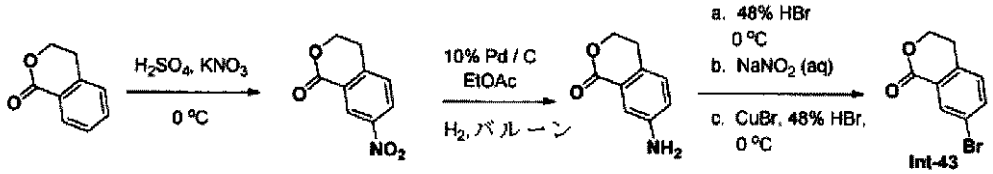
ステップ４：７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１

ーオン
７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－オール（７０８．０ｍｇ、３．８１４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１４１．３ｍＬ）溶液に、MnO_2（３．３２ｇ、３８．１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で２３時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトのパッドで濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物５７２ｍｇ（８２％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６２ － ８．５８（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ：（ＡＡ） Ｍ＋１ １８４．０／１８６．０

【０３４９】

実施例２６：７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン Ｉｎｔ－４３

【化９２】



ステップ１：７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン
三つ口１Ｌ丸底フラスコに、１８．４Ｍ硫酸含有水（５５．６ｍＬ、１０２０ｍｍｏｌ）を装入し、０℃に冷却した。内部温度を＋５℃未満に維持しながら、イソクロマン－１－オン（２０．００ｇ、１３５．０ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下添加した。内部温度を０℃以下に維持しながら、硝酸カリウム（１３．８ｇ、１３６ｍｍｏｌ）含有１８．４Ｍ硫酸含有水溶液（７７．８ｍＬ、１４３０ｍｍｏｌ）を１００分かけて滴下添加した。その混合物を室温に加温し、氷及び水に注いで、白色の沈澱物を得た。この不均一な混合物を室温で撹拌し、次いで、白色の固体生成物を、真空濾過によって単離した。濾過ケークを、真空吸引することによって週末にかけて乾燥させ、次いで、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色の固体として得た、１８ｇ（７０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．２８ － ８．１９（ｍ，１Ｈ），７．７０ － ７．６０（ｍ，１Ｈ），７．２０ － ７．１１（ｍ，１Ｈ），４．６０ － ４．４６（ｍ，２Ｈ），３．０８ － ２．９６（ｍ，２Ｈ）。

【０３５０】

ステップ２：７－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン
１Ｌ丸底フラスコに、７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン（１２．２４ｇ、６３．３７ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を装入した。この溶液に、炭素上の１０％パラジウム（１．００ｇ）を添加し、反応混合物を水素のバルーン圧力下で１８時間にわたって撹拌した。その混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体を得、これをそのまま、次のステップで使用した。

【０３５１】

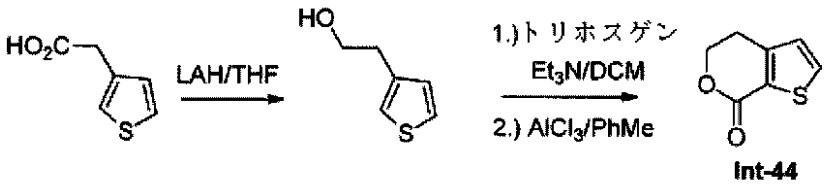
ステップ３：７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン
１Ｌ丸底フラスコに、７－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン（１３．４０ｇ、８２．１２ｍｍｏｌ）及び８．９０Ｍ臭化水素酸水（１３４ｍＬ、１１９０ｍｍｏｌ）を装入し、生じた混合物を氷浴中で冷却した。この白色の懸濁液に、内部温度を＋５℃未満に維持しながら、亜硝酸ナトリウム（５．６６ｇ、８２．１ｍｍｏｌ）を含む約２ｍＬの氷冷水溶液を滴下添加した。別のフラスコ内で、臭化銅（Ｉ）（１１．８ｇ、８２．１ｍｍｏｌ）及び８．９０Ｍ臭化水素酸水（２６．８ｍＬ、２３８ｍｍｏｌ）を合わせ、氷浴中で冷却し、その時点で、この溶液を、第１の溶液に迅速に添加した。

反応混合物を室温に加温し、次いで、水約１Ｌを添加した。生じた褐色の沈澱物を、真空濾過によって単離し、真空下で終夜乾燥させた。次いで、固体に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、淡茶色固体１２．９１ｇ（６９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．２９　－　８．１７　（ｍ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．１９　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　４．６１　－　４．４４　（ｍ，　２Ｈ），　３．０９　－　２．９５　（ｍ，　２Ｈ）。

【０３５２】

実施例２７：４，５－ジヒドロ－７Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－オン　Ｉｎｔ－４４

【化９３】



ステップ１：２－（３－チエニル）エタノール

チオフェン－３－酢酸（４．９８２ｇ、３５．０４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１２０ｍＬ、１５００ｍｍｏｌ）溶液を０℃に冷却し、テトラヒドロアルミン酸リチウム（１．５９６ｇ、４２．０５ｍｍｏｌ）を１５分かけて緩徐に添加した。反応物を室温に加温し、２時間にわたって撹拌した。反応物を、水（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）の添加によってクエンチした。その混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ３０ｍｌで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（３．５９ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３１　（ｄｄ，Ｊ　＝　４．９，　３．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　－　７．０５　（ｍ，　１Ｈ），　７．０５　－　６．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．８７　（ｔ，Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９２　（ｔ，Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７１　（ｓ，　１Ｈ）。

【０３５３】

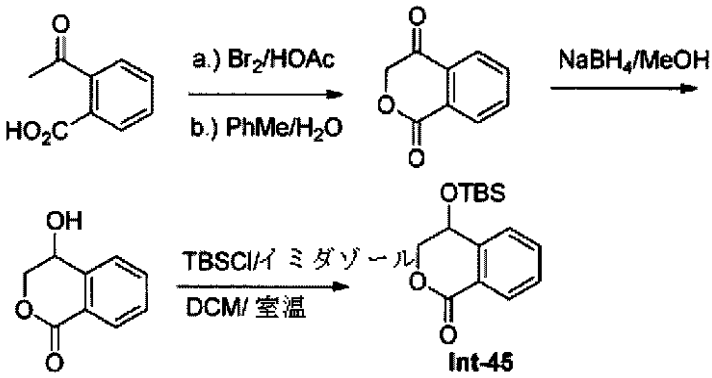
ステップ２：４，５－ジヒドロ－７Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラン－７－オン

２－（３－チエニル）エタノール（２．１８ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（６０．０ｍＬ、９３６ｍｍｏｌ）溶液を０℃に冷却し、次いで、トリホスゲン（３．２８０１ｇ、１１．０５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１５分間にわたって０℃で撹拌した。その溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．４４３１ｍＬ、２５．５０８ｍｍｏｌ）を１５分かけて滴下添加し、生じた混合物を室温に加温し、１時間にわたって撹拌した。その溶液を、１Ｎ　ＨＣｌ溶液８０ｍｌに注ぎ入れ、層を分離し、水層をＤＣＭ６０ｍｌで２回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗製中間体クロロホルマート（３．１８ｇ）を得、これを、トルエン（５０．０ｍＬ、４６９ｍｍｏｌ）中に溶解させて、０℃に冷却した。この溶液に、０℃で三塩化アルミニウム（３．４０１３ｇ、２５．５０８ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を室温に加温し、１時間にわたって撹拌した。反応物を、酒石酸カリウム四水和物（２８．７９６ｇ、１０２．０３ｍｍｏｌ）含有水１５０ｍｌの溶液の添加によりクエンチした。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ６０ｍｌで３回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム（８０ｇカラム、溶離液は０～７０％のＥｔＯＡｃであった）によって精製して、標題化合物を茶色の固体（１．１２４ｇ、４３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．６７　（ｄ，Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０２　（ｄ，Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６６　－　４．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．０４　（ｔ，Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０３５４】

実施例２８：４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン　Ｉｎｔ－４５

【化９４】



ステップ１：１Ｈ－イソクロメン－１，４（３Ｈ）－ジオン

２－アセチル安息香酸（８．４５８ｇ、５１．５２ｍｍｏｌ）含有酢酸（５０．０ｍＬ、８７９ｍｍｏｌ）溶液に、３０ｍｌの３３％ＨＢｒ含有酢酸を添加した。次に、その溶液に、臭素（８．６４６ｇ、５４．１０ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌しながら、反応物を３０分間にわたって４０℃に加熱した。反応混合物を水３００ｍｌに注ぎ入れ、層を分離し、水層をＤＣＭ１００ｍｌで３回抽出した。有機層を合わせ、真空中で濃縮して、粗製中間体を得、これを、酢酸２５ｍｌ、トルエン１３０ｍｌ、及び水３０ｍｌ中に溶解させた。生じた混合物を還流状態で終夜撹拌した。反応物を室温に冷却し、層を分離した。有機層を真空中で濃縮し、フラッシュカラム（１２０ｇカラム、溶離液は０～５５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５．２４ｇ（６３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．３６　－　８．２８　（ｍ，１Ｈ），８．１７　－　８．０７　（ｍ，１Ｈ），７．９５　－　７．７９　（ｍ，２Ｈ），５．１６　（ｓ，２Ｈ）。

【０３５５】

ステップ２：４－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン

１Ｈ－イソクロメン－１，４（３Ｈ）－ジオン（３．０５ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）含有メタノール（６０．０ｍＬ、１４８０ｍｍｏｌ）溶液を０℃に冷却し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（１．０６７ｇ、２８．２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温に加温し、６０分間にわたって撹拌した。その混合物を水２００ｍｌに注ぎ入れ、層を分離し、水層をＤＣＭ６０ｍｌで３回抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物２．６９ｇ（８７％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）　Ｍ＋１　１６５

【０３５６】

ステップ３：４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン

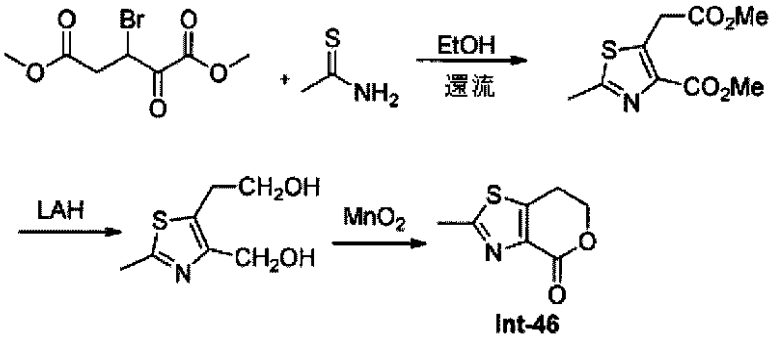
丸底フラスコに、４－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－オン（０．３０５２ｇ、１．８５９ｍｍｏｌ）、１Ｈ－イミダゾール（０．５０６３ｇ、７．４３７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ６０ｍｌ、及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（０．８４０６ｇ、５．５７８ｍｍｏｌ）を添加した。生じた反応混合物を室温で４時間にわたって撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ中に懸濁させた。その混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー処理し（溶離液は１００％ヘキサン）、標題化合物（０．５８１２ｇ、９０％）を油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．９７　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．１，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），７．５７　－　７．５１　（ｍ，１Ｈ），７．３９　－　７．３１　（ｍ，２Ｈ），４．９１　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．５，　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），４．３３　（ｄｄ，Ｊ　＝　１０．８，　４．４

Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，８．５Ｈｚ，１Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），０．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０３５７】

実施例２９：２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－オン　Ｉｎｔ－４６

【化９５】



ステップ１：メチル５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２－メチル－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート

メチル３－ブロモ－２－オキソペンタンジオアート（２３ｇ、７３ｍｍｏｌ）含有メタノール（２５０．０ｍＬ、６１７２ｍｍｏｌ）溶液に、エタンチオアミド（１０．６５ｇ、１４１．８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を還流状態で２時間にわたって撹拌し、次いで、室温に冷却した。揮発性物質を真空中で除去し、撹拌しながら、残渣をＴＨＦ２５ｍｌ及びヘキサン４０ｍｌ中に懸濁させた。固体（エタンチオアミド）を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュカラム（１２０ｇカラム、溶離液は０～７０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物１０．０１ｇ（６０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２７（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ）。

【０３５８】

ステップ２：２－［４－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル］エタノール

エチル５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２－メチル－１，３－チアゾール－４－カルボキシラート（１．７９ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５０．０ｍＬ、６１６ｍｍｏｌ）溶液に、テトラヒドロアルミン酸リチウム（０．５９２７ｇ、１５．６２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２０分間にわたって撹拌した。反応物を水２ｍｌの添加によってクエンチし、固体を濾過し、濾過ケークをメタノール３０ｍｌで洗浄した。濾液を濃縮し、フラッシュカラム（４０ｇカラム、溶離液は０～２０％のメタノール含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物０．７１２１ｇ（５３％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．６１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ）。

【０３５９】

ステップ３：２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］［１，３］チアゾール－４－オン

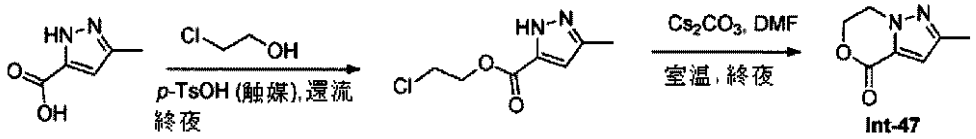
２－［４－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル］エタノール（０．０９２６２ｇ、０．５３４６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ、１５６ｍｍｏｌ）溶液に、MnO_2（１．８５９ｇ、２１．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、フラッシュカラム（２４ｇ

カラム、溶離液は０～６０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンであった）によって精製して、標題化合物０．０２４４ｇ（２７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ４．５４ （ｔ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ２Ｈ），３．１３ （ｔ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ２Ｈ），２．６７ （ｓ， ３Ｈ）。

【０３６０】

実施例３０：２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－オン Ｉｎｔ－４７

【化９６】



ステップ１：２－クロロエチル３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシラート

３－メチル－５－ピラゾールカルボン酸（１．００ｇ、７．９３ｍｍｏｌ）含有２－クロロエタノール（７．９７ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（６０３ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌しながら反応混合物を終夜１１５℃に加熱した。その混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ及び飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で希釈した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題生成物７２８ｍｇ（４９％）を無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．５６ （ｓ， １Ｈ），６．６４ （ｓ， １Ｈ），４．５６ （ｔ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， ２Ｈ），３．７９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ， ２Ｈ），２．３７ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ １８９．０ （Ｍ＋Ｈ）。

【０３６１】

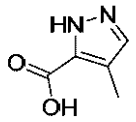
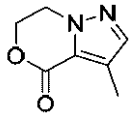
ステップ２：２－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－４－オン

２－クロロエチル５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシラート（６９０ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．３４ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１．７９ｇ、５．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題生成物２９９ｍｇ（５４％）を無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．７７ （ｓ， １Ｈ），４．７１ － ４．６６ （ｍ， ２Ｈ），４．４２ － ４．３６ （ｍ， ２Ｈ），２．３４ （ｓ， ３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ １５３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０３６２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

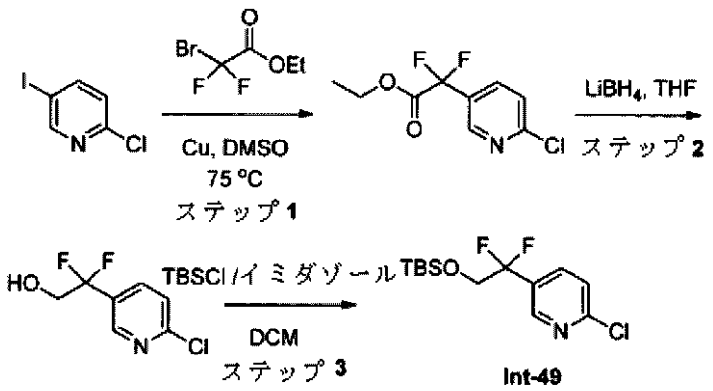
【表１４】

出発物質	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＮＭＲデータ
	 Ｉｎｔ－４８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４０（ｓ，１Ｈ），４．７０－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３０（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）。

【０３６３】

実施例３１：５－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１，１－ジフルオロエチル）－２－クロロピリジン　Ｉｎｔ－４９

【化９７】

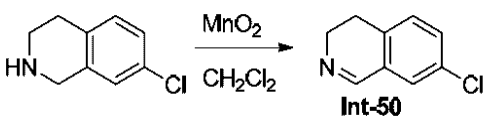


ステップ１及び２を、実施例２４、ステップ１及び２において記載した様式と類似の様式で行った。ステップ３を、実施例４、ステップ２において記載した様式と類似の様式で行った。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５４（ｄ，Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ，２Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），０．０２（ｓ，６Ｈ）。

【０３６４】

実施例３２：７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン　Ｉｎｔ－５０

【化９８】



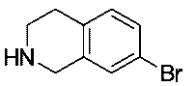
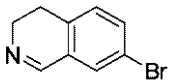
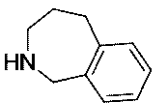
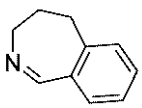
７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロ－イソキノリン（１．１５ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（７０．０ｍＬ、１０９０ｍｍｏｌ）溶液に、室温でMnO_2（５．９６ｇ、６８．６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１６時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇ、５０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭで溶離、流速５０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物９１５ｍｇを無

色の固体として得た。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO－d6）δ 8.35（t, J = 2.1 Hz, 1H）, 7.52（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.46（dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H）, 7.28（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 3.70 － 3.63（m, 2H）, 2.71 － 2.65（m, 2H）。

【0365】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

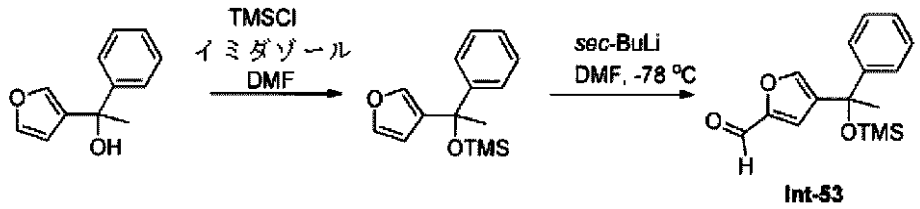
【表15】

出発物質	生成物 （Int番号）	NMRデータ
	 Int－51	^{1}H NMR（400 MHz, クロロホルム－d）δ 8.30（t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50（dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.44（d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07（d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87－3.73（m, 2H), 2.80－2.64（m, 2H)。
	 Int－52	^{1}H NMR（400 MHz, クロロホルム－d）δ 8.52（s, 1H), 7.38－7.31（m, 3H), 7.26－7.22（m, 1H), 3.64（t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79（t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35－2.24（m, 2H)。

【0366】

実施例33：rac－4－{1－フェニル－1－[（トリメチルシリル）オキシ]エチル}－2－フルアルデヒド Int－53

【化９９】



Int-53

ステップ１：ｒａｃ－１－（３－フリル）－１－フェニルエトキシ］（トリメチル）シラン。

１－（３－フリル）－１－フェニルエタノール（１．５３ｇ、８．１３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８．６２ｍＬ）中に溶解させて、その溶液を０℃に冷却した。イミダゾール（１．６６ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＣｌ（１．５５ｍＬ、１２．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温に加温し、１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題生成物２．１１ｇ（９９％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４５ － ７．３８ （ｍ， ２Ｈ），７．３４ － ７．２７ （ｍ， ４Ｈ），７．２４ － ７．１７ （ｍ， １Ｈ），６．２２ － ６．１６ （ｍ， １Ｈ），１．８６ （ｓ， ３Ｈ），０．０４ （ｓ， ９Ｈ）。

【０３６７】

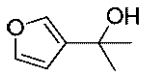
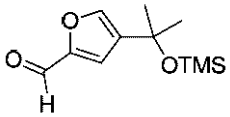
ステップ２：ｒａｃ－４－｛１－フェニル－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝－２－フルアルデヒド。

［１－（３－フリル）－１－フェニルエトキシ］（トリメチル）シラン（１．３２ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２３．３ｍＬ）中に溶解させて、次いで、－７８℃で冷却した。その溶液に、－７８℃で１．４０Ｍのｓｅｃ－ＢｕＬｉ含有シクロヘキサン（４．７１ｍＬ、６．５９ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後に、その溶液に、ＤＭＦ（１．１８ｍＬ、１５．２ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を１０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、室温に加温し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．０２ｇ（７０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．５６ （ｓ， １Ｈ），７．５８ － ７．５４ （ｍ， １Ｈ），７．４２ － ７．３７ （ｍ， ２Ｈ），７．３５ － ７．２９ （ｍ， ２Ｈ），７．２５ － ７．２２ （ｍ， １Ｈ），７．０４ － ７．０２ （ｍ， １Ｈ），１．９２ （ｓ， ３Ｈ），０．０４ （ｓ， ９Ｈ）。

【０３６８】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から開始して調製した：

【表１６－１】

出発物質	生成物／Ｉｎｔ－番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－５４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．６２（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ），０．１０（ｓ，

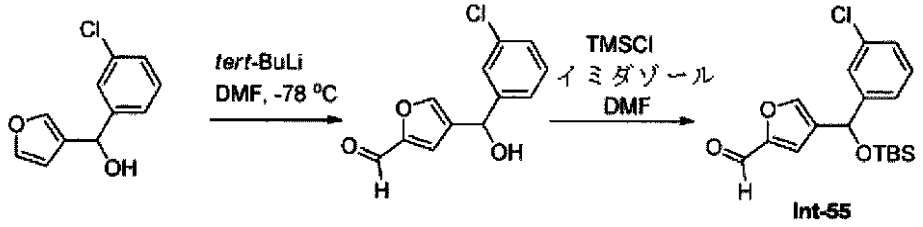
【表１６－２】

		９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ

【０３６９】

実施例３４：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－５５

【化１００】



ステップ１：ｒａｃ－４－［（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－フルアルデヒド。

ｒａｃ－（３－クロロフェニル）（３－フリル）メタノール（２．００ｇ、９．５８ｍｍｏｌ）含有Et_2O（４０．０ｍＬ）溶液に、－７８℃で１．７０Ｍのｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ含有ペンタン（１４．１ｍＬ、２４．０ｍｍｏｌ）を添加した。－７８℃で３０分間にわたって撹拌した後に、その混合物に、ＤＭＦ（１．１１ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を０℃に加温し、１時間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液に室温で注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物８６２ｍｇ（３８％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．５８（ｄ，Ｊ＝０．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），２．５７－２．３８（ｂｒ ｓ，１Ｈ）。

【０３７０】

ステップ２：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－

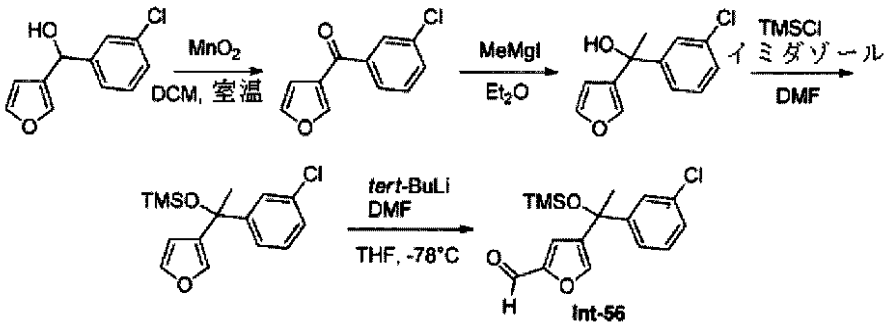
クロロフェニル）メチル］－２－フルアルデヒド。

ｒａｃ－４－［（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－フルアルデヒド（５５０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温でイミダゾール（３９６ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（４２０ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）を添加した。一晩経過した後に、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物を水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４７８ｍｇ（５９％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　０．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｔ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２１　（ｍ，　３Ｈ），　７．０７　－　７．０３　（ｍ，　１Ｈ），　５．６９　（ｓ，　１Ｈ），　０．９１　（ｓ，　９Ｈ），　０．０６　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０１　（ｓ，　３Ｈ）。

【０３７１】

実施例３５：ｒａｃ－４－｛１－（３－クロロフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝－２－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－５６

【化１０１】



ステップ１：（３－クロロフェニル）（３－フリル）メタノン。

ｒａｃ－（３－クロロフェニル）（３－フリル）メタノール（１．８１ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（１１．３ｇ、１３０ｍｍｏｌ）を添加した。終夜撹拌した後に、反応混合物を、セライトパッドで濾過し、ＤＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．６０ｇ（９０％）を白色の粉末として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．９３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．４，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．７，　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　８．０，　２．１，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ）。

【０３７２】

ステップ２：ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－（３－フリル）エタノール。

（３－クロロフェニル）（３－フリル）メタノン（１．６０ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）含有Et_2O（３０ｍＬ）溶液に、０℃で３．０ＭのＭｅＭｇＩ含有Et_2O（３．８７ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加した。０℃で１時間にわたって撹拌した後に、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液に室温で注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．４８ｇ（８６％）を淡赤色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００

ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．５０　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３９　－　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．３０　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　６．３５　－　６．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　２．０７　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　１．８５　（ｓ，　３Ｈ）。

【０３７３】

ステップ３：ｒａｃ－［１－（３－クロロフェニル）－１－（３－フリル）エトキシ］（トリメチル）シラン。

ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－（３－フリル）エタノール（１．４８ｇ、６．６５ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）溶液に、室温でイミダゾール（１．１３ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＣｌ（１．０１ｍＬ、７．９８ｍｍｏｌ）を添加した。終夜撹拌した後に、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液に室温で注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１００％ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．６５ｇ（８４％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４３　－　７．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．３４　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　６．２０　－　６．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　（ｓ，　３Ｈ），　０．０５　（ｓ，　９Ｈ）。

【０３７４】

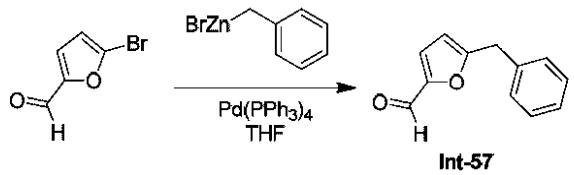
ステップ４：ｒａｃ－４－｛１－（３－クロロフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝－２－フルアルデヒド。

ｒａｃ－［１－（３－クロロフェニル）－１－（３－フリル）エトキシ］（トリメチル）シラン（１．６４ｇ、５．５６ｍｍｏｌ）含有Et_2O（２０．０ｍＬ）溶液に、－７８℃で１．７０Ｍのｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ含有ペンタン（４．９１ｍＬ、８．３４ｍｍｏｌ）を添加した。－７８℃で３０分間にわたって撹拌した後に、その混合物に、ＤＭＦ（０．６５ｍＬ、８．３４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を０℃に加温し、１時間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液に室温で注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５４９ｍｇ（３１％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．２６　－　７．２０　（ｍ，　３Ｈ），　７．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９０　（ｓ，　３Ｈ），　０．０６　（ｓ，　９Ｈ）。

【０３７５】

実施例３６：５－ベンジル－２－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－５７

【化１０２】



Int-57

ステップ１：５－ベンジル－２－フルアルデヒド。

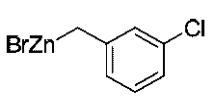
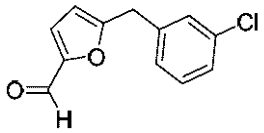
５－ブロモ－２－フルアルデヒド（１．００ｇ、５．７２ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（１３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３５．７ｍＬ）溶液をアルゴンガスで脱気した。０．５０Ｍのベンジル亜鉛ブロミド含有ＴＨＦ（１４．３ｍＬ、７．１４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を、７０℃で２時間にわたって撹拌した。その溶液を濃縮して、溶媒を除去し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ、飽和$NaHCO_3$、及びブラインで洗浄した。生じた溶液を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次

いで、真空中で濃縮した。粗製物質を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５５４ｍｇ（５２％）をオレンジ色の残渣として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ９．４９ （ｓ，１Ｈ），７．４８ （ｄ，Ｊ ＝ ３．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８ － ７．３１ （ｍ，２Ｈ），７．３２ － ７．２２ （ｍ，２Ｈ），７．２２ － ７．１３ （ｍ，２Ｈ），４．１２ （ｓ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝１８７．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０３７６】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、対応する出発物質から出発して開始した：

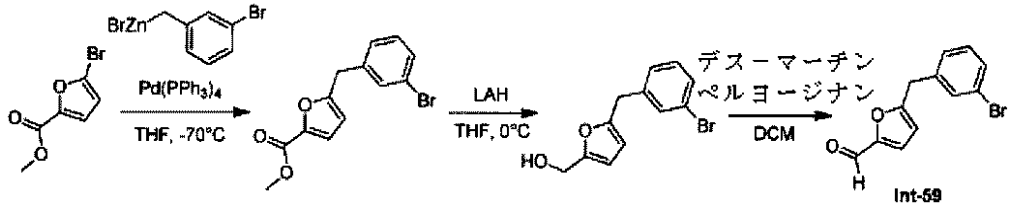
【表１７】

グリニャール試薬	生成物／Ｉｎｔ番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－５８	ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２２１．３ （Ｍ＋Ｈ）。

【０３７７】

実施例３７：５－（３－ブロモベンジル）－２－フルアルデヒド Ｉｎｔ－５９

【化１０３】



ステップ１：メチル５－（３－ブロモベンジル）－２－フロアート。

マイクロ波反応管に、メチル５－ブロモフラン－２－カルボキシラート（７７５ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（２１８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を装入した。フラスコを密閉し、アルゴンで５分間にわたってパージし、次いで、ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を反応容器に添加した。次いで、その溶液に、０．５Ｍの３－ブロモベンジル亜鉛ブロミド含有ＴＨＦ（８．３２ｍＬ、４．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を７０℃で１日加熱した。反応物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃで（×３）抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．６０ｇ（５４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４０ － ７．３６ （ｍ，２Ｈ），７．２０ － ７．１６ （ｍ，２Ｈ），７．１０ （ｄ，Ｊ ＝ ３．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．１１ （ｄ，Ｊ ＝ ３．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１ （ｓ，２Ｈ），３．８８ （ｓ，３Ｈ）。

【０３７８】

ステップ２：［５－（３－ブロモベンジル）－２－フリル］メタノール

丸底フラスコに、メチル５－（３－ブロモベンジル）－２－フロアート（７３３ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（８．００ｍＬ）を添加し、０℃で冷却した。次いで、１．０Ｍのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有Ｅｔ$_{2}$Ｏ（３．２３ｍＬ、３．２３ｍｍｏ

１）を緩徐に添加し、生じた混合物を０℃で２時間にわたって撹拌した。水１ｍＬを緩徐に添加して、反応混合物をクエンチし、次いで、固体Na_2SO_4を添加した。その混合物を室温で１時間にわたって撹拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。濾液を濃縮乾固し、さらに精製せずに、粗製標題化合物６１０ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３９　－　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８　－　７．１５　（ｍ，　１Ｈ），　６．２２　－　６．１７　（ｍ，　１Ｈ），　５．９８　－　５．９１　（ｍ，　１Ｈ），　４．５６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１３．７　Ｈｚ，　２Ｈ）。

【０３７９】

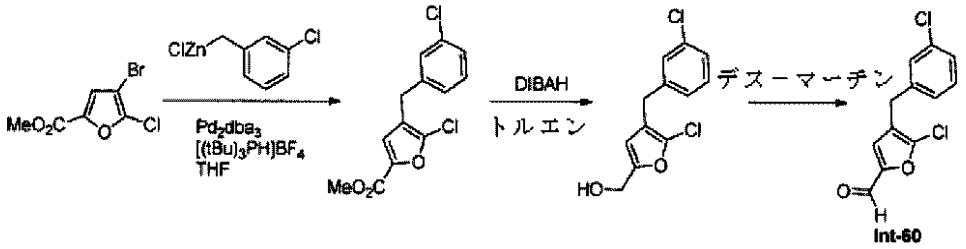
ステップ３：５－（３－ブロモベンジル）－２－フルアルデヒド

丸底フラスコ内に、粗製［５－（３－ブロモベンジル）－２－フリル］メタノール（６０９ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を溶解させたＤＣＭ（１０．０ｍＬ）を添加した。デス－マーチンペルヨージナン（１．１６ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を添加し、生じた反応混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。次いで、反応物を飽和$Na_2S_2O_3$の添加によってクエンチし、ＤＣＭで（×３）抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１６７ｍｇ（２８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２３　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　３．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０３　（ｓ，　２Ｈ）。

【０３８０】

実施例３８：５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－６０

【化１０４】



ステップ１：メチル５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フロアート。

メチル４－ブロモ－５－クロロ－２－フロアート（１．２０ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）の溶液（窒素ガスで脱気した）に、室温で$Pd_2(dba)_3$（１８４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート（１１６ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１０分間にわたって撹拌した後に、その混合物に、０．５Ｍの塩化３－クロロベンジル亜鉛含有ＴＨＦ（１５．０ｍＬ、７．５２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間にわたって撹拌した後に、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物６２８ｍｇ（４４％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．２９　－７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２０　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．１１　－７．０６　（ｍ，　１Ｈ），　７．０１　（ｓ，　１Ｈ），　３．８９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７４　（ｓ，　２Ｈ）。

【０３８１】

ステップ２：［５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フリル］メタノール。

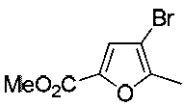
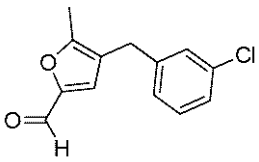
メチル５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フロアート（７００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）含有トルエン（１０．０ｍＬ）溶液に、－７８℃で１．０ＭのＤＩＢＡＬ－Ｈ含有トルエン（６．１４ｍＬ、６．１４ｍｍｏｌ）を添加した。－７８℃で３０分間にわたって撹拌した後に、反応混合物を飽和Ｒｏｃｈｅｌｌｅ塩水溶液に室温で注ぎ入れ、その混合物にＥｔＯＡｃを添加した。生じた混合物を室温で１時間にわたって激しく撹拌した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５２８．２ｍｇ（８４％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．３０ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ７．１２ － ７．０７ （ｍ， １Ｈ）， ６．１５ （ｓ， １Ｈ）， ４．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ０．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．６８ （ｓ， ２Ｈ）， １．９３ － １．８１ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）。

【０３８２】

ステップ３：５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フルアルデヒド。

［５－クロロ－４－（３－クロロベンジル）－２－フリル］メタノール（５１０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（２．５９ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で終夜撹拌した後に、その混合物を、セライトパッドで濾過し、ＤＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３３２ｍｇ（６６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．５１ （ｓ， １Ｈ）， ７．３２ －７．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２２ －７．１６ （ｍ， １Ｈ）， ７．１３ －７．０８ （ｍ， １Ｈ）， ７．０６ （ｓ， １Ｈ）， ３．７８ （ｓ， ２Ｈ）。

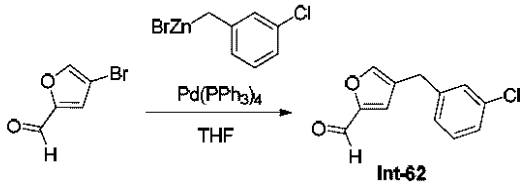
【表１８】

出発物質	生成物／Ｉｎｔ番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－６１	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．４６ （ｓ， １Ｈ），７．２６－７．１８ （ｍ， ２Ｈ），７．１４－７．１１ （ｍ，１Ｈ），７．０３ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．０，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．９８ （ｓ， １Ｈ），３．７２ （ｓ，２Ｈ），２．３６ （ｓ，３Ｈ）。

【０３８３】

実施例３９：４－（３－クロロベンジル）－２－フルアルデヒド Ｉｎｔ－６２

【化１０５】



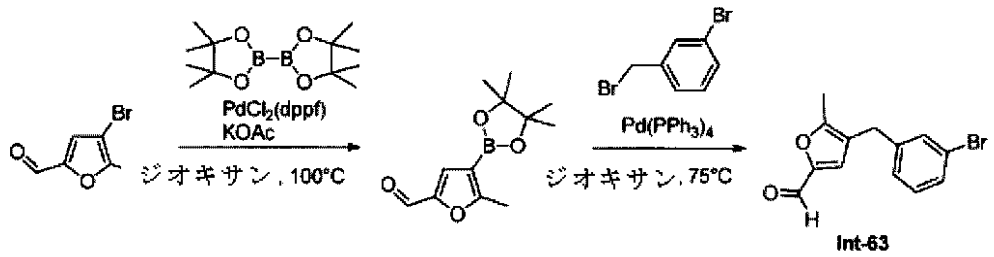
ステップ１：４－（３－クロロベンジル）－２－フルアルデヒド。

２０ｍＬのマイクロ波容器に、４－ブロモ－２－フルアルデヒド（５００ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５２．３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート（３３．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を装入した。その混合物に、ＴＨＦ（２．０ｍＬ）を添加し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を５分間にわたって室温で撹拌した後に、その混合物に、０．５Ｍの塩化３－クロロベンジル亜鉛含有ＴＨＦ（７．４３ｍＬ、３．７２ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、生じた混合物を５０℃で１時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させた後に、その混合物を、ガラスフリット漏斗で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液はヘキサン中の１０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物１３５ｍｇ（２０％）を得た。

【０３８４】

実施例４０：４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－２－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－６３

【化１０６】



ステップ１：５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－フルアルデヒド。

４－ブロモ－５－メチル－２－フルアルデヒド（８８０ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ）含有１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）の溶液に、室温でビス（ピナコラト）ジボロン（１．５４ｇ、６．０５ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．３７ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１９２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。１００℃で終夜撹拌した後に、反応混合物を、室温で水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解させ、次いで、その混合物に、活性炭を添加し、１５分間にわたって室温で撹拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、粗製標題化合物１．９４ｇを得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２３７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３８５】

ステップ２：４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－２－フルアルデヒド。

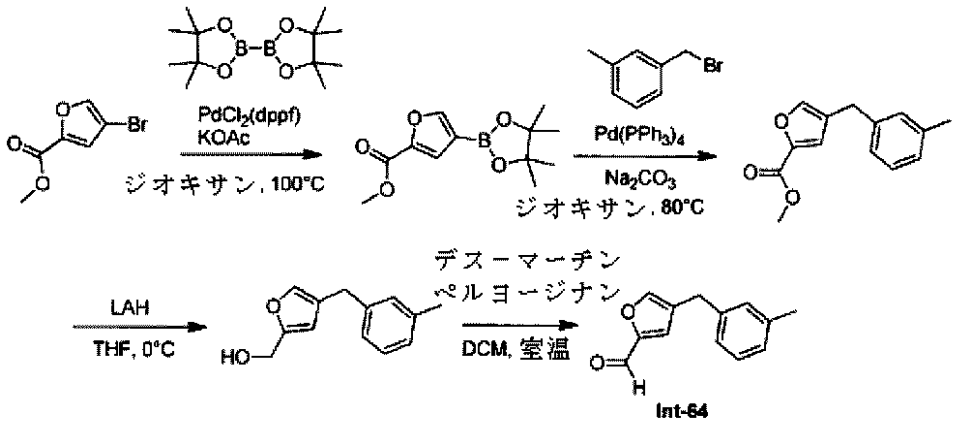
粗製５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－フルアルデヒド（１．０９ｇ、４．６６ｍｍｏｌ）含有１，４－ジオキサン（４０．０ｍＬ）及び水（１０．０ｍＬ）の溶液に、室温で臭化３－ブロモベンジル（１．２８ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（５３８ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１．４８ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を添加し、７５℃で終夜

撹拌した後に、反応混合物を室温で水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題生成物２９１ｍｇ（２２％）を茶色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．４６ （ｓ，１Ｈ），７．４０ － ７．３３ （ｍ，１Ｈ），７．２９ （ｔ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２ － ７．１３ （ｍ，１Ｈ），７．１３ － ７．０４ （ｍ，１Ｈ），６．９８ （ｓ，１Ｈ），３．７２ （ｓ，２Ｈ），２．３７ （ｓ，３Ｈ）。

【０３８６】

実施例４１：４－（３－メチルベンジル）－２－フルアルデヒド Ｉｎｔ－６４

【化１０７】



ステップ１：メチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－フロアート。

メチル４－ブロモフラン－２－カルボキシラート（１．００ｇ、４．８８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．６１ｇ、６．３ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．４４ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル内で秤量し、そのバイアルに、１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）を添加した。その混合物をアルゴンでパージし、この懸濁液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２０１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を終夜、油浴中で１００℃にて加熱した。反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで（３×）抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯ塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２５３．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０３８７】

ステップ２：メチル４－（３－メチルベンジル）－２－フロアート。

１－ブロモメチル－３－メチルベンゼン（１１０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びメチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－フロアート（６００ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を、撹拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）及び水（１．３０ｍＬ、７２．２ｍｍｏｌ）を、続いて、Na_2CO_3（１８９ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物をアルゴンでパージし、$Pd(PPh_3)_4$（６８．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。生じた反応混合物を８０℃に加熱し、終夜撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで（×３）抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１３０ｍｇ（９５％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ２３１．０ （Ｍ

＋Ｈ）。

【０３８８】

ステップ３：［４－（３－メチルベンジル）－２－フリル］メタノール。

丸底フラスコに、メチル４－（３－メチルベンジル）－２－フロアート（２８３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４．０ｍＬ）を添加し、０℃で冷却した。次いで、１．０Ｍのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有Et_2O（１．６０ｍＬ、１．６０ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、生じた混合物を０℃で１時間にわたって撹拌した。水１ｍＬを緩徐に添加して、反応混合物をクエンチし、次いで、固体Na_2SO_4を添加した。その混合物を室温で１時間にわたって撹拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。濾液を濃縮乾固し、さらに精製せずに、粗製標題化合物２３０ｍｇ（９３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２０３．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３８９】

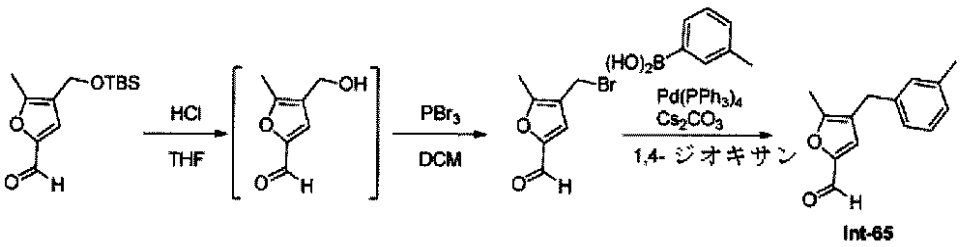
ステップ４：４－（３－メチルベンジル）－２－フルアルデヒド。

一つ口丸底フラスコ内に、粗製［４－（３－メチルベンジル）－２－フリル］メタノール（２３０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を溶解させたＤＣＭ（５．０ｍＬ）を添加した。次いで、デス－マーチンペルヨージナン（５７９ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を添加し、生じた反応混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$Na_2S_2O_3$の添加によってクエンチし、ＤＣＭで（×３）抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１２９ｍｇ（５７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．５８（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，２Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）。

【０３９０】

実施例４２：５－メチル－４－（３－メチルベンジル）－２－フルアルデヒド Ｉｎｔ－６５

【化１０８】



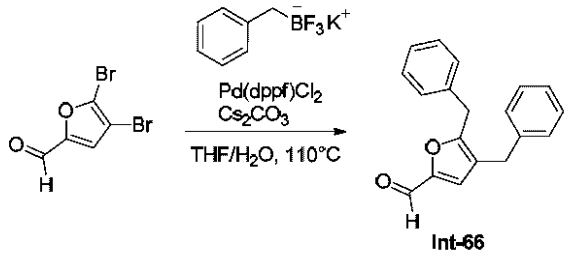
ステップ１：４－（ブロモメチル）－５－メチル－２－フルアルデヒド。

丸底フラスコに、４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－２－フルアルデヒド（０．５６ｇ、２．２ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）、及び１，４－ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加した。生じた反応混合物を室温で２時間にわたって撹拌した。その混合物を真空中で濃縮した。残渣に、室温でＤＣＭ（５ｍＬ）及びPBr_3（０．２９ｍＬ、３．０８ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２０分間にわたって撹拌した。反応物を、水の添加によってクエンチし、生じた混合物をＤＣＭで抽出した。真空中で濃縮した後に、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．１９ｇ（４２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．４２（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）。

【０３９１】

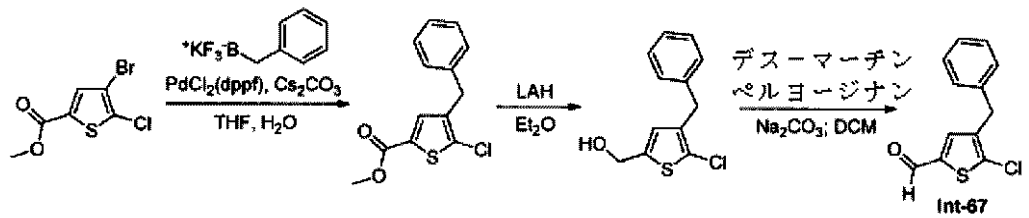
ステップ２：５－メチル－４－（３－メチルベンジル）－２－フルアルデヒド。
４－（ブロモメチル）－５－メチル－２－フルアルデヒド（０．５２ｇ、２．６ｍｍｏｌ）及びｍ－トリルボロン酸（６９６ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ）を、攪拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。その反応容器に、１，４－ジオキサン（１２．０ｍＬ）及び水（２．００ｍＬ）を添加した。次いで、Cs_2CO_3（２．９２ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（PPh_3）$_4$（４４４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物をマイクロ波中で２５分間にわたって１３０℃に加熱した。その混合物を、セライトで濾過し、濾過物を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２６８ｍｇ（４９％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝２１５．２　　（Ｍ＋Ｈ）。

【０３９２】
実施例４３：４，５－ジベンジル－２－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－６６
【化１０９】



ステップ１：４，５－ジベンジル－２－フルアルデヒド
密閉可能な反応容器に、４，５－ジブロモ－２－フルアルデヒド（１．００ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）、ベンジルトリフルオロホウ酸カリウム塩（１．９５ｇ、９．８５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３．８９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（６４８ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を装入した。内容物をＴＨＦ（４８ｍＬ）及び水（４．７ｍＬ、２６０ｍｍｏｌ）中に溶解させて、撹拌棒を付加した。容器を密閉し、生じた溶液を８０℃で終夜撹拌し、次いで、反応物を８時間にわたって１１０℃で撹拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を水（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に分液した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１４１ｍｇ（１３％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２７７．５　（Ｍ＋Ｈ）。

【０３９３】
実施例４４：４－ベンジル－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－６７。
【化１１０】



ステップ１：メチル４－ベンジル－５－クロロチオフェン－２－カルボキシラート。
マイクロ波バイアルに、攪拌棒、メチル４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボキシラート（０．１０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ベンジルトリフルオロホウ酸カリウム

塩（９４．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．３９ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（６４．４ｍｇ、７８．３ｕｍｏｌ）を装入した。その混合物をアルゴン雰囲気下で密閉した。次いで、ＴＨＦ（４．７ｍＬ）及び水（０．４７ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）を添加し、生じた溶液を７５℃で１６時間にわたって撹拌した。反応物を濃縮した。粗製生成物をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、標題化合物（収量７４ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ２６７．０ （Ｍ＋１）

【０３９４】

ステップ２：（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）メタノール。

１．０Ｍのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有ＴＨＦ（０．５５ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を、メチル４－ベンジル－５－クロロチオフェン－２－カルボキシラート（０．１０ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）含有Et_2O（３．５ｍＬ）の氷浴冷却溶液に添加した。生じた溶液を０℃で４５分分間にわたって撹拌した。反応物を０℃にて水（約１ｍＬ）でクエンチした。Na_2SO_4十二水和物（約２ｇ）をＥｔＯＡｃ約１５ｍＬと共に添加し、その混合物を室温に加温し、その混合物を２時間にわたって撹拌した。その混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を濃縮した。粗製生成物をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、標題化合物（収量８０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．３３ － ７．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２５ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ）， ６．６０ （ｓ， １Ｈ）， ４．６４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８８ （ｓ， ２Ｈ）， １．８２ （ｓ， １Ｈ）。

【０３９５】

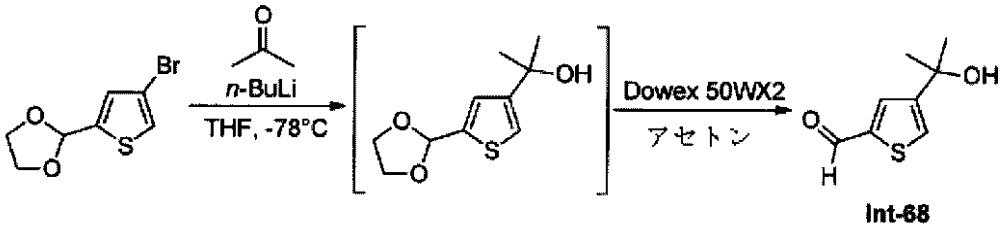
ステップ３：４－ベンジル－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド。

（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）メタノール（０．２１ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５．３ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（０．４５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を濃縮し、粗製物質をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、標題化合物（収量１９０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．６８ （ｓ， １Ｈ）， ７．３８ － ７．３０ （ｍ， ３Ｈ）， ７．２９ － ７．２３ （ｍ， １Ｈ）， ７．２３ － ７．１７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９６ （ｓ， ２Ｈ）。

【０３９６】

実施例４５：４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－６８。

【化１１１】



ステップ１：４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

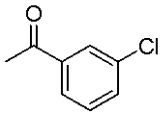
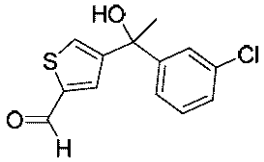
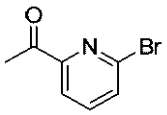
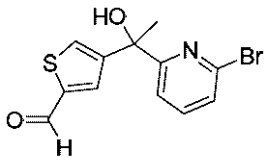
丸底フラスコに、－７８℃でＴＨＦ（５０ｍＬ）及び２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（３．１ｍＬ、７．６６ｍｍｏｌ）を添加した。２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（１．５０ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ５ｍＬを添加し、その混合物を３０秒間にわたって撹拌した。その混合物に、アセトン（２．００ｍ

Ｌ、２７．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を－７８℃で１０分間にわたって撹拌した。反応物を、飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、反応物を室温に加温した。その混合物をＥｔＯＡｃで（×２）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$下で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、アセトン４０ｍｌ及びＤｏｗｅｘ ５０ＷＸ２－２００イオン交換樹脂３ｇを添加し、その混合物を２時間にわたって室温で撹拌し、その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．７６ｇ（７０％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ １７１．１ （Ｍ＋１）。

【０３９７】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の方法と同様の方法を使用し、列挙されている出発物質から開始して調製した。

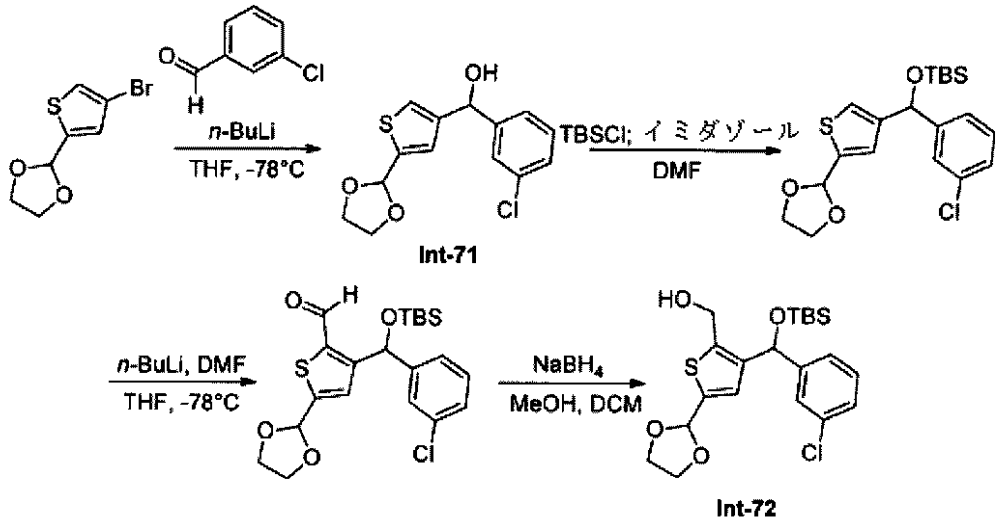
【表１９－１】

出発ケトン	生成物／Ｉｎｔ番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－６９	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８０ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ （ｄｔ，Ｊ ＝ ２．７，１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．４７ － ７．４４ （ｍ，１Ｈ），７．３０ － ７．２３ （ｍ，３Ｈ），２．６８ － ２．３０ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．９４ （ｓ，３Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	 Ｉｎｔ－７０	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ （ｔ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．８，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８ （ｄ

【表１９－２】

		d，Ｊ＝７．７，０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ

【０３９８】
実施例４６：ｒａｃ－（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール　Ｉｎｔ－７１及びｒａｃ－｛３－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル｝メタノール　Ｉｎｔ－７２
【化１１２】



ステップ１：ｒａｃ－（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール。
２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（４．０８ｍＬ、１０．２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４０ｍＬ）の－７８℃冷却溶液に、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（２．００ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４ｍＬ）の溶液を滴下添加した。添加が完了した直後に、３－クロロベンズアルデヒド（０．９７ｍＬ、８．５０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）中に溶液として滴下添加した（約２分）。生じた混合物を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物を水でクエンチし、その後はずっと室温に加温した。その混合物をＥｔＯＡｃで（２×）抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物１．７ｇ（６７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｓ，１Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－３．９４（ｍ，４Ｈ）。
【０３９９】
ステップ２：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン。

（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール（３．０２ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１０６ｍＬ）溶液に、ＴＢＳＣｌ（４．６０ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－イミダゾール（２．０８ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で４時間にわたって撹拌した。その混合物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物４．１５ｇ（９９％）を透明な油として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４１１．４（Ｍ＋１）。

【０４００】

ステップ３：ｒａｃ－３－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．４６ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（３．００ｍＬ）の－７８℃冷却溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン（２３４ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を－７８℃で１５分間にわたって撹拌した。ＤＭＦ（８８．２ｕＬ、１．１４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、次いで、さらに１時間にわたって撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物１４１ｍｇ（５６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．４１（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），４．０９－３．９２（ｍ，４Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．０８－－０．０４（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４３９．５（Ｍ＋１）。

【０４０１】

ステップ４：ｒａｃ－｛３－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル｝メタノール。

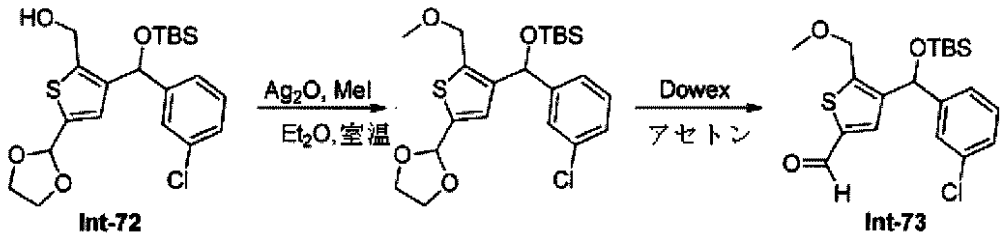
３－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド（１４１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）含有ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）及びＤＣＭ（１．５ｍＬ）の０℃冷却溶液に、$NaBH_4$（１８．２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで、濃縮して溶媒を除去した。生じた残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、０％～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物１００ｍｇ（７１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４４１．５（Ｍ＋１）。

【０４０２】

実施例４７：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（メトキシメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

Ｉｎｔ－７３

【化１１３】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メトキシメチル）－３－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン

Ｉｎｔ－７２（４８０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）含有Et_2O（１０ｍＬ）溶液に、Ag_2O（６３０ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（２．７１ｍＬ、４３．５ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を室温で５日間にわたって撹拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物３７１ｍｇ（７５％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．５２ － ７．３２ （ｍ， ４Ｈ），７．１６ － ６．９１ （ｍ， １Ｈ），６．４１ － ６．１２ （ｍ， １Ｈ），６．０４ － ５．９９ （ｍ， １Ｈ），４．７４ － ４．５１ （ｍ， ２Ｈ），４．１７ － ３．９２ （ｍ， ４Ｈ），３．４０ － ３．３５ （ｍ， ３Ｈ），０．９４ （ｓ， ９Ｈ），０．１２ － －０．０３ （ｍ， ６Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） Ｍ＋１ ４５５．５

【０４０３】

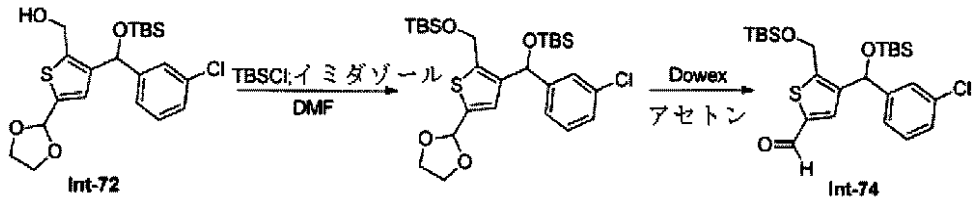
ステップ２：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（メトキシメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｔｅｒｔ－ブチル｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メトキシメチル）－３－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン（３７１ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）含有アセトン（１０．８ｍＬ）溶液に、ＤＯＷＥＸ ５０ＷＸ２－２００（Ｈ）３８０ｍｇを添加した。生じた混合物を室温で２時間にわたって撹拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物２８３ｍｇ（８４％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １０．４１ － ９．８４ （ｍ， １Ｈ），８．０２ － ７．２２ （ｍ， ５Ｈ），６．６１ － ６．０３ （ｍ， １Ｈ），４．８２ － ４．６１ （ｍ， ２Ｈ），３．４０ － ３．２８ （ｍ， ３Ｈ），０．９５ － ０．８３ （ｍ， ９Ｈ），０．０９ － －０．０４ （ｍ， ６Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ４１１．４ （Ｍ＋１）。

【０４０４】

実施例４８：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－７４

【化１１４】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（｛３－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル｝メトキシ）ジメチルシラン

Ｉｎｔ－７２（６４８ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＴＢＳＣｌ（６６４ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－イミダゾール（３００ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１７時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、１０％ＬｉＣｌ水溶液で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物３７３ｍｇ（４６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５５５．６（Ｍ＋１）。

【０４０５】

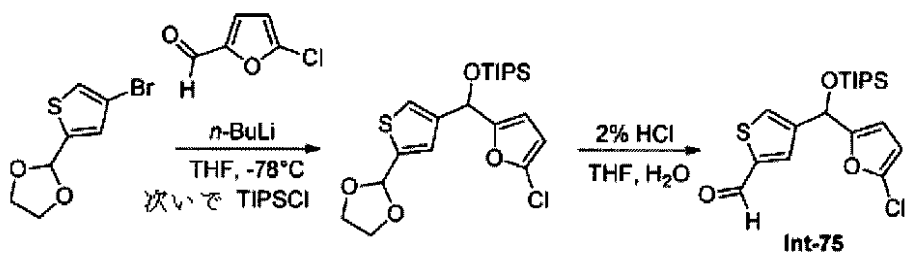
ステップ２：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｔｅｒｔ－ブチル（｛３－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル｝メトキシ）ジメチルシラン（３７３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）含有アセトン（８．９ｍＬ）溶液に、ＤＯＷＥＸ　５０ＷＸ２－２００（Ｈ）３８０ｍｇを添加した。生じた混合物を室温で２時間にわたって撹拌し、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物２８９ｍｇ（８４％）を透明な油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．７６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，４Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１６Ｈ），０．０４－－０．０２（ｍ，６Ｈ），－０．０３－－０．１１（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５１１．６（Ｍ＋１）。

【０４０６】

実施例４９：ｒａｃ－４－｛（５－クロロ－２－フリル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－７５

【化１１５】



ステップ１：ｒａｃ－｛（５－クロロ－２－フリル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メトキシ｝（トリイソプロピル）シラン。

２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．６８ｍＬ、６．６９ｍｍｏｌ）を、－７

８℃でシリンジを介してＴＨＦ（４０ｍＬ）に滴下添加した。その溶液に、－７８℃で２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（１．０５ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、その溶液に、－７８℃で５－クロロ－２－フルアルデヒド（５８２ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応物を－７８℃で１５分間にわたって撹拌した。その溶液に、ＴＩＰＳＣｌ（１．７２ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を室温に加温し、続いて、４時間にわたって還流させた。その溶液を、水６０ｍｌに注ぎ入れ、その混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．５１ｇ（７６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．３１ （ｓ， １Ｈ），７．１２ （ｓ， １Ｈ），６．１２ （ｄ， １Ｈ），６．０７ （ｓ， １Ｈ），６．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ， １Ｈ），５．８３ （ｓ， １Ｈ），４．２０ － ４．１１ （ｍ， ２Ｈ），４．０７ － ３．９８ （ｍ， ２Ｈ），１．０７ （ｓ， ２１Ｈ）。

【０４０７】

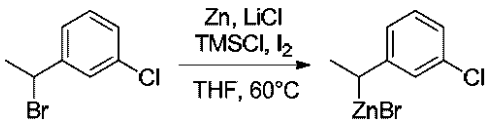
ステップ２：ｒａｃ－４－｛（５－クロロ－２－フリル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。

｛（５－クロロ－２－フリル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メトキシ｝（トリイソプロピル）シラン（１．９６ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液に、室温で水（１．００ｍＬ、５５．５ｍｍｏｌ）、続いて、２％ＨＣｌ２０ｍｌ含有ＴＨＦ溶液を添加した。反応物を１５分間にわたって同じ温度で撹拌した。その溶液を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液３０ｍｌ及び水溶液３０ｍｌの溶液に注ぎ入れた。その混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．１８ｇ（６７％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８０ （ｓ， １Ｈ），７．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ， １Ｈ），７．６５ － ７．６２ （ｓ， １Ｈ），６．０９ （ｓ， １Ｈ），６．００ （ｄ，Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ， １Ｈ），５．８０ （ｓ， １Ｈ），１．０３ － ０．８９ （ｍ， ２１Ｈ）。

【０４０８】

実施例５０：ｒａｃ－ブロモ［１－（３－クロロフェニル）エチル］亜鉛。Ｉｎｔ－７６

【化１１６】



Int-76

ステップ１：ｒａｃ－ブロモ［１－（３－クロロフェニル）エチル］亜鉛。

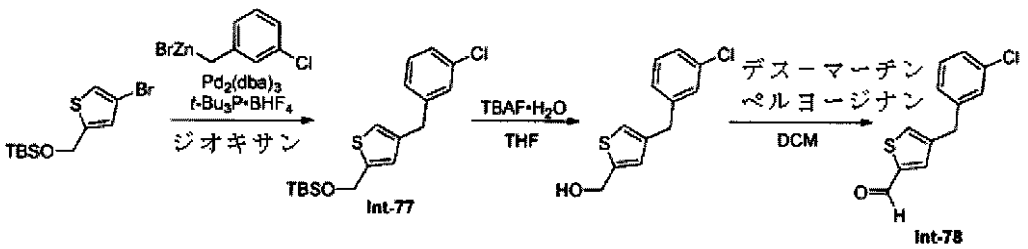
塩化リチウム（０．３９ｇ、９．１１ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下で、オーブン乾燥させた５０ｍＬ二つ口丸底フラスコに添加した。その容器を高真空下で排気し、１０分間にわたってヒートガンで加熱し、室温に冷却した後に、アルゴンを逆充填した。亜鉛粉末（０．５９６ｇ、９．１１ｍｍｏｌ）を添加した。容器を、高真空下で１０分間にわたってヒートガンで加熱し、室温に冷却した後に、アルゴンを逆充填した。ＴＨＦ（４．６ｍＬ）、続いて、１，２－ジブロモエタン（２０ｕＬ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で２０分間にわたって加熱した。ＴＭＳＣｌ（５．７８ｕＬ、４５．６ｕｍｏｌ）及びヨウ素（５．７８ｍｇ、２２．８ｕｍｏｌ）含有ＴＨＦ（０．５ｍＬ）をシリンジによって容器に添加し、反応物を２０分間にわたって６０℃で加熱した。１－（１－ブロモエチル）－３－クロロベンゼン（１．００ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５０℃で２時間にわたって加熱した。ＴＬＣは、出発物質の残留を示さず、より極性

の低い新たなスポットを示した。さらなるＴＨＦ５ｍＬを添加した。さらなる精製されない、次の反応におけるＩｎｔ－７６の溶液。

【０４０９】

実施例５１：ｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン　Ｉｎｔ－７７、及び４－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－７８

【化１１７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン。

２０ｍＬのマイクロ波容器に、（（４－ブロモチオフェン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（４２５ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２５．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート（１６．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を装入した。その混合物に、ＴＨＦ（１８．２ｍＬ）を添加し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を５分間にわたって室温で撹拌した後に、その混合物に、０．５Ｍの３－クロロベンジル亜鉛クロリド溶液含有ＴＨＦ（３．１８ｍＬ、１．５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃で１時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を、セライトパッドで濾過し、濾液を水で、続いて、ブラインで洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４７５ｍｇ（９２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．３５　－　７．１７　（ｍ，　４Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　６．８０　（ｓ，　１Ｈ），　４．７７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８８　（ｓ，　２Ｈ），　０．８６　（ｓ，　９Ｈ），　０．０４　（ｓ，　６Ｈ）。

【０４１０】

ステップ２：［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノール。

ｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン（１．６８ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ水和物（１．８７ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．８２ｇ（７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．１４　－　７．０６　（ｍ，　３Ｈ），　７．０２　－　６．９４　（ｍ，　１Ｈ），　６．８２　－　６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．６９　（ｓ，　１Ｈ），　４．６６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　２Ｈ）。

【０４１１】

ステップ３：４－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

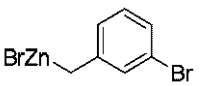
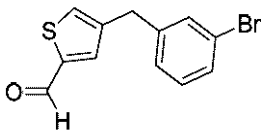
［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノール（０．８２ｇ、３．４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（１．５３ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間にわたって撹拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物

０．８０ｇ（９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　９．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　７．０９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．２，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ）。

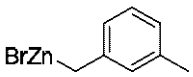
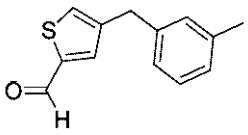
【０４１２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができる。ステップ１：Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$の代替の７０℃のＴＨＦ（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボラートと共に使用する）、５０℃のＴＨＦ。

【表２０－１】

ステップ１の亜鉛試薬	ステップ１の条件	生成物／Ｉｎｔ番号	特性決定データ
	Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$　ＴＨＦ；７０℃	 Ｉｎｔ－７９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８６（ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１

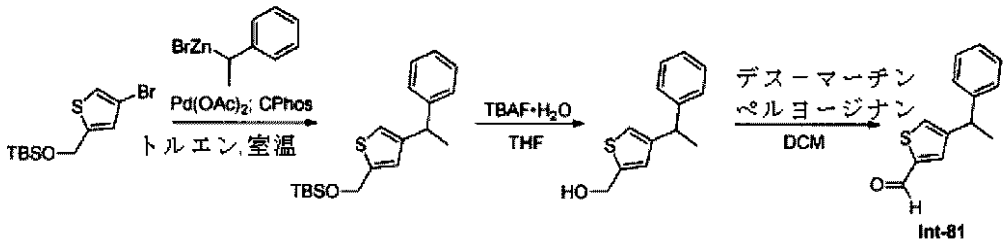
【表２０－２】

			H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41－7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H)。LCMS (FA): m／z = 282.9 (M+1)。
	Pd(PPh$_3$)$_4$ THF; 70℃	 Int－80	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム－d) δ 9.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03－6.97 (m, 2H),

【表２０－３】

			3．95（s，2H），2．33（s，3H）。LCMS（FA）：m／z＝217．1（M+1）。

【０４１３】
実施例５２：ｒａｃ－４－（１－フェニルエチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－８１
【化１１８】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）｛［４－（１－フェニルエチル）－２－チエニル］メトキシ｝シラン。
（（４－ブロモチオフェン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１３５ｍｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７．１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、及び２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（２１．２ｍｇ、４８．６ｕｍｏｌ）をマイクロ波反応バイアルに添加した。そのバイアルをアルゴンでパージし、トルエン（１．００ｍＬ）を添加した。その暗赤色の溶液に室温で、０．５Ｍのアルファ－メチルベンジル亜鉛ブロミド含有ＴＨＦ（１．３２ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を０．５Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、水層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２％定組成ＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を無色透明の油（収量１３４ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３２　－　７．２６（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１８　（ｍ，　３Ｈ），　６．８６　－　６．８４　（ｍ，　１Ｈ），　６．６９　－　６．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．７８　（ｄ，　Ｊ　＝　０．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０８　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ），　０．９０　（ｓ，　９Ｈ），　０．０７　（ｓ，　６Ｈ）。
【０４１４】
ステップ２：ｒａｃ－［４－（１－フェニルエチル）－２－チエニル］メタノール。
ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）｛［４－（１－フェニルエチル）－２－チエニル］メトキシ｝シラン（１３４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４．０ｍＬ）、及びＴＢＡＦ水和物（２２５ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を１００ｍＬ丸底フラスコ内で合わせ、反応物を１０分間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成）によって精製して、標題化合物を無色の油（収量９０ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホ

ルム－ｄ）　δ　７．３４　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１４　（ｍ，　３Ｈ），　６．９２　（ｓ，　１Ｈ），　６．７８　（ｓ，　１Ｈ），　４．７４　（ｓ，　２Ｈ），　４．０９　（ｑ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４１５】

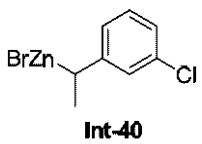
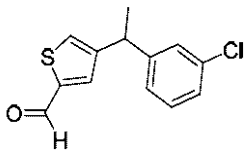
ステップ３：ｒａｃ－４－（１－フェニルエチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

［４－（１－フェニルエチル）－２－チエニル］メタノール（１３２ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（３８５ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を無色の油（収量９８ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　３Ｈ），　４．１７　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３Ｈ）。

【０４１６】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

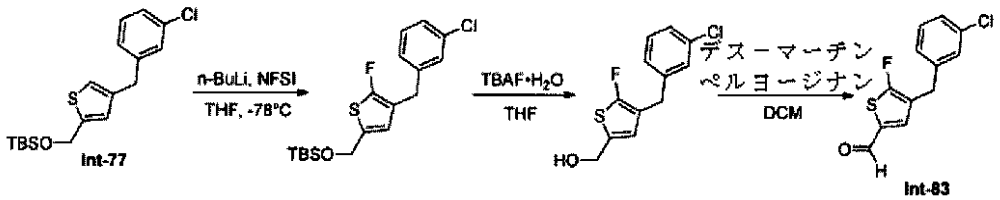
【表２１－１】

ステップ１の亜鉛試薬	生成物／Ｉｎｔ番号	特性決定データ
 **Int-40**	 Ｉｎｔ－８２	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８４ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４

【表２１－２】

		4－7．40（m，1H），7．29－7．19（m，2H），7．19－7．16（m，1H），7．10－7．05（m，1H），4．15（q，J＝7．2Hz，1H），1．65（d，J＝7．2Hz，3H）。

【０４１７】
実施例５３：４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－８３
【化１１９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロ－２－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン。
１００ｍＬ二つ口丸底フラスコ内のｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン（Ｉｎｔ－７７、３８０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下でＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中に溶解させ、その溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．６５ｍＬ、１．６２ｍｍｏｌ）を滴下添加し、明オレンジ色の溶液を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。その溶液に、－７８℃でＮ－フルオロ－Ｎ－（フェニルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド（５０９ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ヘキサン（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０．５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２８３ｍｇ（６７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．３３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，６Ｈ）。
【０４１８】
ステップ２：［４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロ－２－チエニル］メタノール。
ｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロ－２－チエニル］メ

トキシ}ジメチルシラン（２８３ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）に、室温でＴＢＡＦ水和物（３２０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を水（８０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ、４５％～８０％のCH_3CN含有水、ＵＶ：２３２）によって精製した。生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、有機溶媒を除去した。残留水層に、飽和$NaHCO_3$２０ｍＬを添加し、次いで、その混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物１８５ｍｇ（９５％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｔ，Ｊ＝５．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ）。

【０４１９】

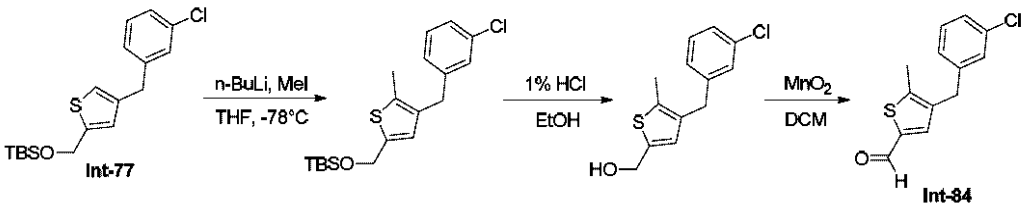
ステップ３：４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロチオフェン－２－カルボアルデヒド。

［４－（３－クロロベンジル）－５－フルオロ－２－チエニル］メタノール（１８０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ、１５６ｍｍｏｌ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（４４６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１２５ｍｇ（７０％）を無色の油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．７６（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ）。

【０４２０】

実施例５４：４－（３－クロロベンジル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－８４

【化１２０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン。

Ｉｎｔ－７７（０．６７ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中に溶解させて－７８℃で冷却した。この溶液に、－７８℃でシリンジを介して２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（６．０８ｍＬ、１５．２ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、ヨウ化メチル（１．１８ｍＬ、１９．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を－７８℃で３０分間にわたって撹拌した。反応物を、－７８℃で水３０ｍｌを添加することによってクエンチし、その混合物を室温で加温し、生じた混合物をＤＣＭ（３０ｍｌ×２）で抽出した。有機層を合わせ、真空中で濃縮して、標題化

合物５７４ｍｇ（８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．１２　－　７．０８　（ｍ，　２Ｈ），　７．０３　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４５　（ｓ，　１Ｈ），　４．６６　（ｓ，　２Ｈ），　３．７１　（ｓ，　２Ｈ），　２．２６　（ｓ，　３Ｈ），　０．８３　（ｓ，　９Ｈ），　－０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

【０４２１】

ステップ２：［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－チエニル］メタノール。

ｔｅｒｔ－ブチル｛［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン（０．６２ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）を、２０ｍｌの１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液中に溶解させ、その混合物を室温で３０分間にわたって撹拌した。その溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液３０ｍｌに注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（３０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、その混合物をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～６０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３３２．５ｍｇ（７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．２６　－　７．１７　（ｍ，　２Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．０５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．１，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６５　（ｓ，　１Ｈ），　４．７１　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２　（ｓ，　２Ｈ），　２．３９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４２２】

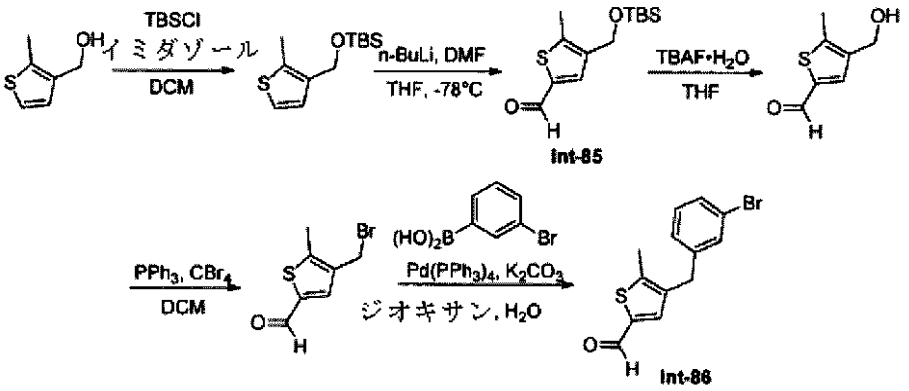
ステップ３：４－（３－クロロベンジル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

［４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－２－チエニル］メタノール（３２４．２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（４０．０ｍＬ）溶液に、ＭｎＯ$_2$（１．６７ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で６時間にわたって撹拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケークをＤＣＭで複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物２８９．２ｍｇ（９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．１４　（ｓ，　１Ｈ），　７．１１　－　７．００　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　２Ｈ），　２．４８　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４２３】

実施例５５：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－８５、及び４－（３－ブロモベンジル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－８６

【化１２１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）［（２－メチル－３－チエニル）メトキシ］シラン。

（２－メチル－３－チエニル）メタノール（２．６ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ

（６４．２ｍＬ）溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（２．０７ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）を、続いて、ＴＢＳＣｌ（３．２１ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を６時間にわたって撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（１×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）で精製して、標題化合物４．４４ｇ（９０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．００ （ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， １Ｈ），６．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， １Ｈ），４．６３ （ｓ， ２Ｈ），２．４０ （ｓ， ３Ｈ），０．９２ （ｓ， ９Ｈ），０．０７ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４２４】

ステップ２：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）［（２－メチル－３－チエニル）メトキシ］シラン（１．０ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を、２５０ｍＬ二つ口丸底フラスコ内で秤量し、その反応容器をアルゴンでパージした。内容物をＴＨＦ（２０．０ｍＬ）中に溶解させ、その溶液を－７８℃で冷却した。この溶液に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．７３ｍＬ、４．３３ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。次いで、その混合物に、－７８℃でＤＭＦ（０．４８ｍＬ、６．１９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（８０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物８８８ｍｇを無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７９ （ｓ， １Ｈ），７．６４ （ｓ， １Ｈ），４．６２ （ｓ， ２Ｈ），２．４７ （ｓ， ３Ｈ），１．５５ （ｓ， ２Ｈ），０．９３ （ｓ， ９Ｈ），０．１０ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４２５】

ステップ３：４－（ヒドロキシメチル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド（８５０．０ｍｇ、３．１４３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ一水和物（９６６ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を水（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３９５ｍｇ（８１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ １５６．９ （Ｍ＋Ｈ）。

【０４２６】

ステップ４：４－（ブロモメチル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

４－（ヒドロキシメチル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド（３１６ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３１．６ｍＬ）に、室温でPPh_3（６８９．８ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を、続いてCBr_4（８０５ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３６５ｍｇ（８２％）を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７９ （ｓ， １Ｈ），７．６６ （ｓ， １Ｈ），４．４４ （ｓ， ２Ｈ），２．５４ （ｓ， ３Ｈ）。

【０４２７】

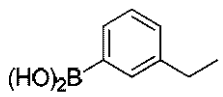
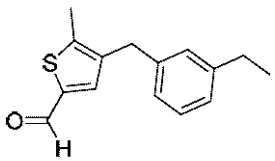
ステップ５：４－（３－ブロモベンジル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

マイクロ波反応バイアルに、４－（ブロモメチル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド（９５．０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、３－ブロモフェニルボロン酸（８７．１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（０．１８ｇ、１．３０ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（２５．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を装入した。内容物を１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）中に溶解させ、続いて、水（０．５ｍＬ）を添加し、バイアルを、アルゴン雰囲気下、キャップで密閉した。反応物を８０℃で１時間にわたって加熱した。反応物を室温で冷却し、ＥｔＯＡｃ及び水含有分液漏斗に移した。その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９２ｍｇを薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２９６．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０４２８】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表２２－１】

ステップ５のボロン酸	化合物名称／Ｉｎｔ番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－８７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９２（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｑ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｔ，

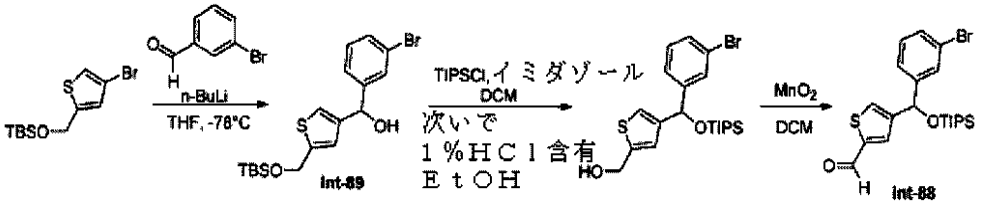
【表２２－２】

		Ｊ＝７．６ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２４５．１（Ｍ＋１）．

【０４２９】

実施例５６：ｒａｃ－４－｛（３－ブロモフェニル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－８８

【化１２２】



ステップ１：ｒａｃ－（３－ブロモフェニル）［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］メタノール。Ｉｎｔ－８９

２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（５．９９ｍＬ、１５．０ｍｍｏｌ）を、－７８℃でＴＨＦ（７５．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、－７８℃で（（４－ブロモチオフェン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３．８３ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２分間にわたって撹拌した。その溶液に、－７８℃で３－ブロモベンズアルデヒド（２．４２ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を－７８℃で１５分間にわたって撹拌した。その溶液を、１００ｍｌの酢酸５ｇ含有水溶液に注ぎ入れ、生じた混合物をＤＣＭ（７０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４．０５ｇ（７９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４７ （ｓ，，１Ｈ），７．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３，１Ｈ），７．２２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４ － ６．９８ （ｓ，１Ｈ），６．６９ （ｓ，，１Ｈ），５．６９ （ｓ，１Ｈ），４．７２ （ｓ，２Ｈ），０．８３ （ｓ，，９Ｈ），０．０１ （ｓ，６Ｈ）。

【０４３０】

ステップ２：ｒａｃ－（４－｛（３－ブロモフェニル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－チエニル）メタノール。

ｒａｃ－（３－ブロモフェニル）［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］メタノール（１．３２ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－イミダゾール（３．２６ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、室温でＴＩＰＳＣｌ（６．１６ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）を添加した。溶媒を蒸発によって除去した。未希釈の反応混合物を８０℃で２時間にわたって加熱した。反応物を、水３０ｍｌの添加によってクエンチし、その混合物をＤＣＭ（１０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～８％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、ジシリル化中間体を得た。その混合物を３０ｍｌの１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液３０ｍＬ中に溶解させ、生じた混合物を１５分間にわたって室温で撹拌した。反応物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．５０ｇ（３４％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ４５５．０ （Ｍ＋１）。

【０４３１】

ステップ３：ｒａｃ－４－｛（３－ブロモフェニル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。

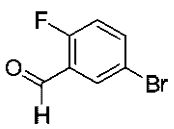
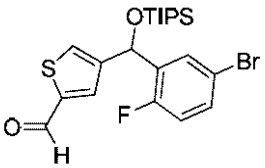
ｒａｃ－（４－｛（３－ブロモフェニル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－チエニル）メタノール（０．５０ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、ＭｎＯ$_{2}$（１．４３ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、Ｄ

ＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２０１．３ｍｇ（４０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８５ （ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ － ７．６６ （ｍ，１Ｈ），７．６５ － ７．５９ （ｍ，１Ｈ），７．５９ － ７．５４ （ｍ，１Ｈ），７．４２ － ７．３７ （ｍ，１Ｈ），７．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２ （ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．８７ （ｓ，１Ｈ），１．１９ － ０．９５ （ｍ，２１Ｈ）。

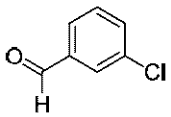
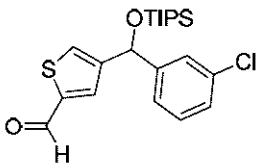
【０４３２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表２３－１】

ステップ１のアルデヒド	化合物名称／番号	特性決定データ
		^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８４ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，

【表２３－２】

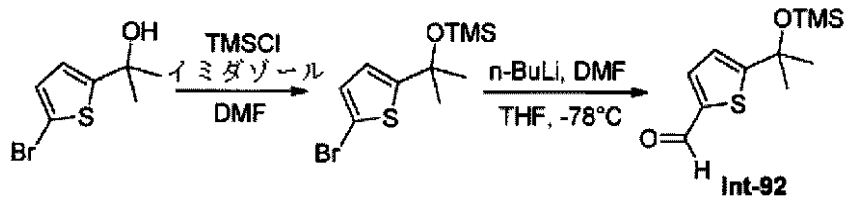
	Ｉｎｔ－９０	１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝６．３，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，４．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），１．２２－１．０７（ｍ，３Ｈ），１．０４－０．９５（ｍ，１８Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	 Ｉｎｔ－９１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｑ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄｄｔ，Ｊ＝６．６，４．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），１．１６－１．０５（ｍ，３Ｈ），１．０４－０．９６（ｍ，１８Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ

【表２３－３】

【０４３３】

実施例５７：５－｛２－［（トリメチルシリル）オキシ］プロパン－２－イル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－９２

【化１２３】



ステップ１：｛［２－（５－ブロモ－２－チエニル）プロパン－２－イル］オキシ｝（トリメチル）シラン。

２－（５－ブロモ－２－チエニル）プロパン－２－オール（８２１ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１４．０ｍＬ）の溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（７５８ｍｇ、１１．１ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＣｌ（０．７１ｍＬ、５．５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。次いで、反応混合物を、室温で飽和$NaHCO_3$水溶液に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物８３５ｍｇ（７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ， １Ｈ），６．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ， １Ｈ），１．６１ （ｓ，６Ｈ），０．１１ （ｓ，９Ｈ）。

【０４３４】

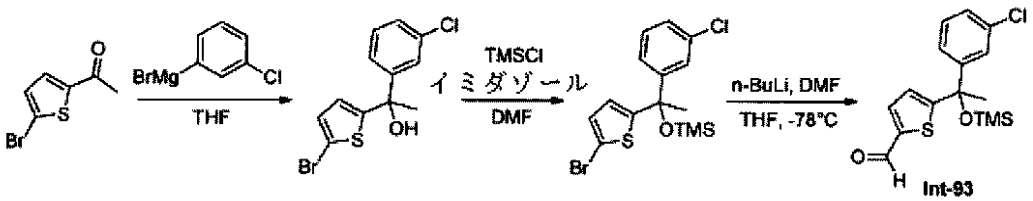
ステップ２：５－｛２－［（トリメチルシリル）オキシ］プロパン－２－イル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。

－７８℃で冷却した丸底フラスコに、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（１．２５ｍＬ、３．１３ｍｍｏｌ）含有ヘキサンを添加した。そのｎ－ＢｕＬｉ溶液に、｛［２－（５－ブロモ－２－チエニル）プロパン－２－イル］オキシ｝（トリメチル）シラン（８３５ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（９．０ｍＬ）溶液を迅速に滴下添加し、その混合物を５分間にわたって－７８℃で撹拌した。その混合物に、ＤＭＦ（０．３３ｍＬ、４．２７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液を迅速に滴下添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４９４ｍｇ（７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８４ （ｓ，１Ｈ），７．６０ （ｄ，Ｊ ＝ ３．９ Ｈｚ， １Ｈ），６．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ３．９ Ｈｚ， １Ｈ），１．６６ （ｓ，６Ｈ），０．１４ （ｓ，９Ｈ）。

【０４３５】

実施例５８：ｒａｃ－５－｛１－（３－クロロフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－９３

【化１２４】



ステップ１：ｒａｃ－１－（５－ブロモ－２－チエニル）－１－（３－クロロフェニル）エタノール。

丸底フラスコに、２－ブロモ－５－アセチルチオフェン（１．００ｇ、４．８８ｍｍｏｌ）を溶解させたＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を添加した。その混合物を０℃に冷却し、３－クロロフェニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（１９．５ｍＬ、９．７５ｍｍｏｌ）の０．５Ｍ溶液を３０分かけて滴下添加した。次いで、その混合物を０℃で１時間にわたって撹拌し、室温に加温し、終夜撹拌した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．２０ｇ（７８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５１ － ７．４８ （ｍ，１Ｈ），７．３６ － ７．３２ （ｍ，１Ｈ），７．２８ － ７．２６ （ｍ，２Ｈ），６．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．６５ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．３６ （ｓ，１Ｈ），１．９６ （ｓ，３Ｈ）。

【０４３６】

ステップ２：ｒａｃ－［１－（５－ブロモ－２－チエニル）－１－（３－クロロフェニル）エトキシ］（トリメチル）シラン。

ｒａｃ－１－（５－ブロモ－２－チエニル）－１－（３－クロロフェニル）エタノール（５９０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（７．０ｍＬ）溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（３７９ｍｇ、５．５７ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＣｌ（０．３５ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を室温で２時間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５２３ｍｇ（７２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４４ － ７．４１ （ｍ，１Ｈ），７．２９ － ７．２６ （ｍ，１Ｈ），７．２３ － ７．２０ （ｍ，２Ｈ），６．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．５８ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．９５ （ｓ，３Ｈ），０．０８ （ｓ，９Ｈ）。

【０４３７】

ステップ３：ｒａｃ－５－｛１－（３－クロロフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。

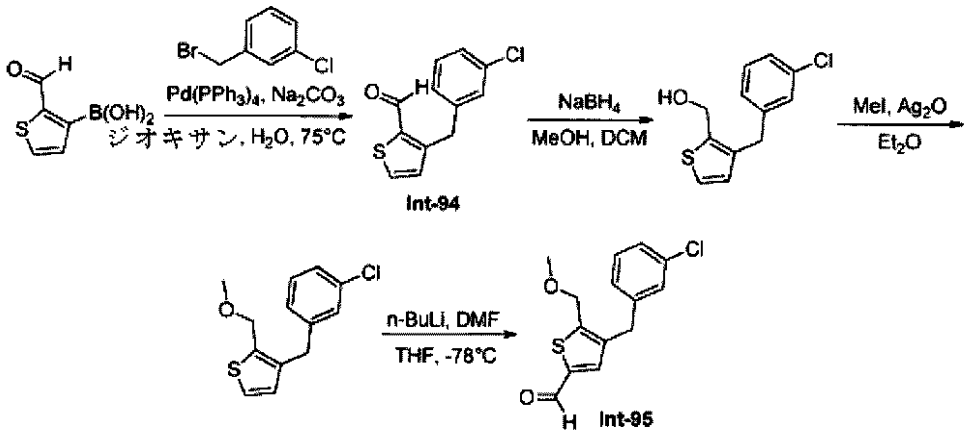
－７８℃で冷却した丸底フラスコに、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．５９ｍＬ、１．４８ｍｍｏｌ）を添加した。そのｎ－ＢｕＬｉ溶液に、ｒａｃ－［１－（５－ブロモ－２－チエニル）－１－（３－クロロフェニル）エトキシ］（トリメチル）シラン（５２３ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４．００ｍＬ）溶液を迅速に滴下添加し、その混合物を５分間にわたって－７８℃で撹拌した。その混合物に、ＤＭＦ（０．１６ｍＬ、２．０１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．００ｍＬ）溶液を迅速に滴下添加し、反応物を１０分間にわたって撹拌した。反応物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３６２ｍｇ（８０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８３ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ３．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．４５ － ７．４２ （ｍ，１Ｈ），７．３３ － ７．２８ （ｍ，１Ｈ），７．２５ － ７．２１ （ｍ，２Ｈ），６．８７ （ｄ，Ｊ ＝ ３．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．０３ （ｓ，３Ｈ），０．０８ （ｓ，９Ｈ）。

【０４３８】

実施例５９：３－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－

９４及び４－（３－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－９５

【化１２５】



ステップ１：３－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

２－ホルミル－３－チオフェンボロン酸（３．０５ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）、１－（ブロモメチル）－３－クロロベンゼン（２．８２ｍＬ、２１．５ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（６．２１ｇ、５８．６ｍｍｏｌ）含有１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ、８３０ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、$Pd(PPh_3)_4$（２．２６ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７５℃で１５時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ブラインで洗浄し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物３．８６ｇ（８４％）を褐色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　１０．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．２０　（ｍ，　４Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．３８　（ｓ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２３７．３　（Ｍ＋１）。

【０４３９】

ステップ２：［３－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノール

３－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド（３．５４ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）含有ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）及びＤＣＭ（５０ｍＬ、８００ｍｍｏｌ）の０℃撹拌溶液に、$NaBH_4$（８４８ｍｇ、２２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、濃縮して、溶媒を除去した。生じた水層をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物３．３４ｇ（９４％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．３７　－　７．１１　（ｍ，　５Ｈ），　６．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９１　（ｓ，　２Ｈ）。

【０４４０】

ステップ３：［３－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メチルメチルエーテル３－（３－クロロベンジル）－２－（メトキシメチル）チオフェン

［３－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノール（９７９ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）含有Et_2O（２６ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（１０．２ｍＬ、１６４ｍｍｏｌ）及びAg_2O（２．３８ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間にわたって撹拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。生じた濾液を真空中で濃縮し、粗

製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物４５０ｍｇ（４４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．２４　－　７．１６　（ｍ，　４Ｈ），　７．０４　－　６．９９　（ｍ，　１Ｈ），　６．８２　－　６．７８　（ｍ，　１Ｈ），　４．５７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．４０　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４４１】

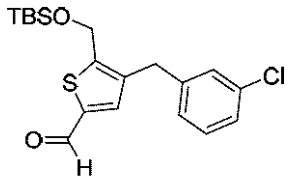
ステップ４：４－（３－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

［３－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メチルメチルエーテル３－（３－クロロベンジル）－２－（メトキシメチル）チオフェン（５４１ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）の－７８℃冷却溶液に、シリンジを介してｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．７１ｍＬ、４．２８ｍｍｏｌ）２．５０Ｍ溶液を滴下添加した。生じた混合物を３０分間にわたって撹拌し、続いて、シリンジを介してＤＭＦ（１．６６ｍＬ、２１．４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を－７８℃でさらに３０分間にわたって撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、ブラインで洗浄し、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物３０５ｍｇ（５１％）を薄茶色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２０　（ｍ，　３Ｈ），　７．１７　（ｓ，　１Ｈ），　７．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．４５　（ｓ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２８１．４　（Ｍ＋１）。

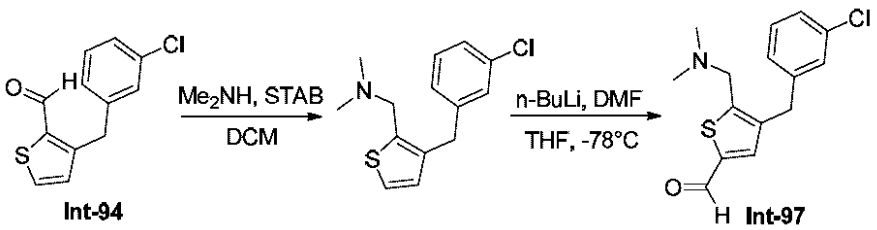
【０４４２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表２４】

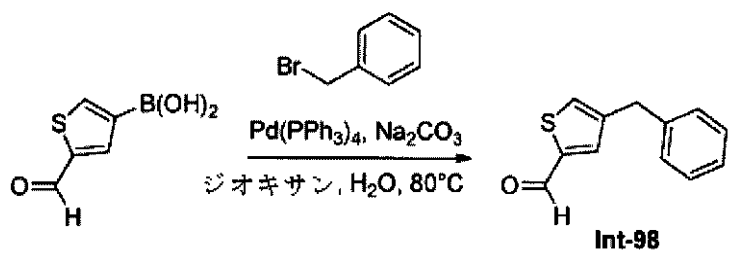
ステップ３の反応試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
ＴＢＳＣｌ、イミダゾール ＤＭＦ	 Ｉｎｔ－９６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．７８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．０８（ｓ，６Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ

【０４４３】
実施例６０：４－（３－クロロベンジル）－５－［（ジメチルアミノ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－９７
【化１２６】



Int-94　　Int-97

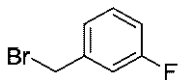
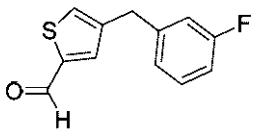
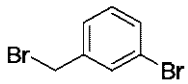
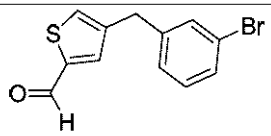
ステップ１：１－［３－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン
　Ｉｎｔ－９４（４１５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）含有ＭｅＯＨ（１２．３ｍＬ）溶液に、Me_2NH含有ＭｅＯＨ（１．７５ｍＬ、３．５１ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７４３ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）の２．０Ｍ溶液を添加した。反応混合物を室温で２４時間にわたって撹拌し、次いで、濃縮して、溶媒を除去した。残渣を水中で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物３５７ｍｇ（７７％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．３７　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　－　７．２０　（ｍ，　２Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　２Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　２．１６　（ｓ，　６Ｈ）。　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２６６．３　（Ｍ＋１）。
【０４４４】
ステップ２：４－（３－クロロベンジル）－５－［（ジメチルアミノ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。
　１－［３－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（３５７ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１２．６ｍＬ）－７８℃冷却溶液に、シリンジを介してｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．０７ｍＬ、２．６９ｍｍｏｌ）２．５０Ｍ溶液を滴下添加した。反応物を－７８℃で２０分間にわたって撹拌し、続いて、シリンジを介してＤＭＦ（０．２１ｍＬ、２．６９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を滴下添加した。３０分後に、反応混合物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物２７０ｍｇ（６９％）を薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２９５．９　（Ｍ＋１）。
【０４４５】
実施例６１：４－ベンジルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－９８
【化１２７】



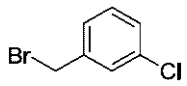
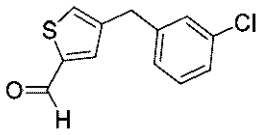
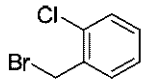
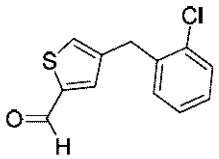
Int-98

ステップ１：４－ベンジルチオフェン－２－カルボアルデヒド。
２－ホルミル－４－チオフェンボロン酸（５０９ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、臭化ベンジル（５５８ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（６９２ｍｇ、６．５３ｍｍｏｌ）含有１，４－ジオキサン（２４．４ｍＬ）の脱気溶液に、$Pd(PPh_3)_4$（３７７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で３時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をMg_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物３７７ｍｇ（５７％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．８６（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．１８（ｍ，５Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２０３．０（Ｍ＋１）。

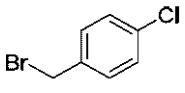
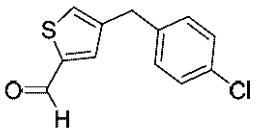
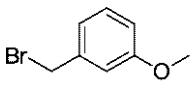
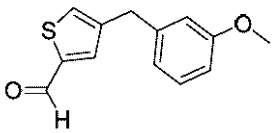
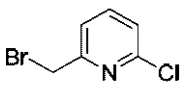
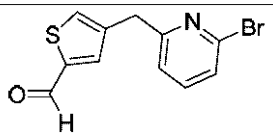
【０４４６】
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができた。条件Ａ：$Pd(PPh_3)_4$、Na_2CO_3、ジオキサン、水、８０℃、Ｂ：$Pd(PPh_3)_4$、K_2CO_3、ジオキサン、水、８０℃、Ｃ：$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）、Cs_2CO_3、ジオキサン、水、６０℃、Ｄ：$Pd(PPh_3)_4$、Cs_2CO_3、ジオキサン、水、７５℃、Ｅ：$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）、Cs_2CO_3、ＴＨＦ、水、７０℃。
【表２５－１】

アルキル臭化物	反応条件	化合物名称／番号	特性決定データ
	A	 Ｉｎｔ－９９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．８６（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｔｄ，Ｊ＝８．１，６．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝８．６，８．２，２．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	A	 Ｉｎｔ－７９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８６（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，

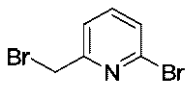
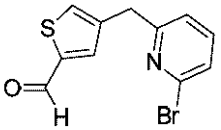
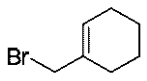
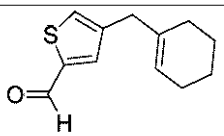
【表２５－２】

			1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H)。^{1}H NMR
	A	 Int-78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.01 (s, 2H)。^{1}H NMR
	A	 Int-100	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 4.10 (s, 2H)。^{1}H NMR

【表２５－３】

	A	 Ｉｎｔ－１０１	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ９．８６ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３３ （ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２５ （ｍ，２Ｈ），３．９９ （ｓ，２Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	B	 Ｉｎｔ－１０２	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），７．３９ （ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２１ （ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７５ （ｍ，２Ｈ），６．７３ （ｓ，１Ｈ），３．９７ （ｓ，２Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２３３．１ （Ｍ＋１）。
	C	 Ｉｎｔ－１０３	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８７ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，

【表２５－４】

			１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	Ｄ	 Ｉｎｔ－１０４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	Ｅ	 Ｉｎｔ－１０５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，

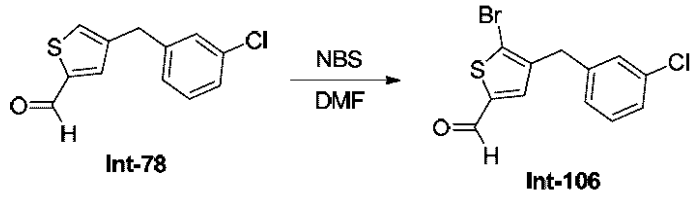
【表２５－５】

			1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.51 - 5.46 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 4H)。LCMS (FA): m/z = 207.1 (M+1).

【０４４７】

実施例６２：５－ブロモ－４－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１０６

【化１２８】



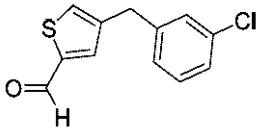
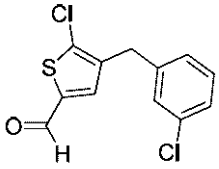
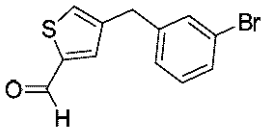
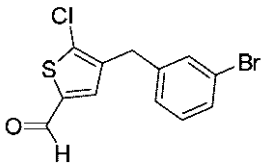
ステップ１：５－ブロモ－４－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

Ｉｎｔ－７８（６３７ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）及びＮＢＳ（７１８ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２７ｍＬ）溶液に。反応混合物を５０℃で１５時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、粗製物質を、０％～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物２８９ｍｇ（３４％）を透明な油として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３１７．０　（Ｍ＋１）。

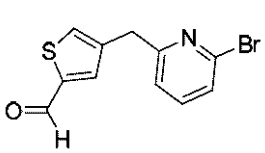
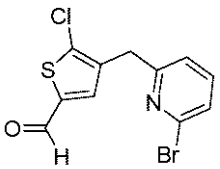
【０４４８】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができた。ステップ１：ＮＣＳハロゲン化の代替のＮＢＳ。

【表２６－１】

出発物質	ステップ１の試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
 Ｉｎｔ－７８	ＮＣＳ	 Ｉｎｔ－１０７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．７８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
 Ｉｎｔ－７９	ＮＣＳ	 Ｉｎｔ－１０８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７１（ｓ，１

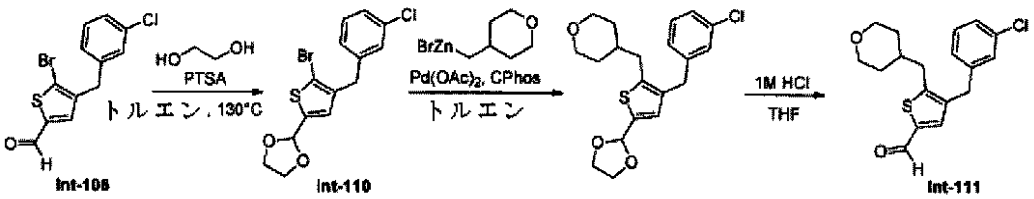
【表２６－２】

			H），７．４２－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３１７．１（Ｍ＋１）．
 Ｉｎｔ－１０３	ＮＣＳ	 Ｉｎｔ－１０９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３１８．１（Ｍ＋１）。

【０４４９】

実施例６３：２－［５－ブロモ－４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］－１，３－ジオキソラン　Ｉｎｔ－１１０及び４－（３－クロロベンジル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１１１

【化１２９】



ステップ１：２－［５－ブロモ－４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］－１，３－ジオキソラン。

１Ｌ丸底フラスコに窒素下で、Ｉｎｔ－１０６（１．７０ｇ、５．３９ｍｍｏｌ）、トルエン（２０ｍＬ）、１，２－エタンジオール（１．５０ｍＬ、２６．９ｍｍｏｌ）、及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５１．２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を装入した。Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋ　Ｔｒａｐ及び凝縮器を装着し、終夜加熱還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。その溶液をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣にＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ

含有ヘキサン）を行い、標題化合物１．８ｇ（９３％）をコハク色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２３ － ７．１５ （ｍ，３Ｈ），７．０９ － ７．０４ （ｍ，１Ｈ），６．７５ （ｓ，１Ｈ），５．９５ （ｓ，１Ｈ），４．１１ － ４．０３ （ｍ，２Ｈ），４．０１ － ３．９３ （ｍ，２Ｈ），３．８５ （ｓ，２Ｈ）。

【０４５０】

ステップ２：４－｛［３－（３－クロロベンジル）－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン

１００ｍＬ二つ口丸底フラスコに亜鉛粉末（５４８ｍｇ、８．３８ｍｍｏｌ）を装入し、その反応容器をアルゴンでパージした。ＤＭＡ（６ｍＬ）をフラスコに添加し、その懸濁液にヨウ素（３６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を、ヨウ素の赤色が薄くなるまで撹拌した。その混合物に、４－ブロモメチルテトラヒドロピラン（１ｇ、６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１２時間にわたって７０℃で撹拌した。室温に冷却した後に、灰色の溶液をＡｃｒｏｄｉｓｃ Ｒフィルターに通し、この１．０Ｍ溶液を精製せずに、次の反応まで保持した。

【０４５１】

２０ｍＬのマイクロ波容器に、２－［５－ブロモ－４－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］－１，３－ジオキソラン（５００ｍｇ、１ｍｍｏｌ））、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（１５．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（６０．７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を装入した。その混合物にトルエン（４．２６ｍＬ）を添加し、続いて、１．０Ｍ［（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル］亜鉛（ＩＩ）ブロミド含有ＤＭＡ溶液（２．７８ｍＬ、２．７８ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下添加した。その溶液を添加すると、濃赤色になり、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。反応混合物を１６時間にわたって室温で撹拌した。反応混合物を０．５Ｍ ＨＣｌでクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１８６ｍｇ（４０％）をオレンジ色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２０ － ７．１６ （ｍ，２Ｈ），７．０９ （ｓ，１Ｈ），６．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ，１Ｈ），６．７９ （ｓ，１Ｈ），５．９５ （ｓ，１Ｈ），４．１５ － ４．０９ （ｍ，２Ｈ），４．０１ － ３．９６ （ｍ，２Ｈ），３．９２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １２．０，５．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．８２ （ｓ，２Ｈ），３．２９ （ｔ，２Ｈ），２．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，２Ｈ），１．６５ － １．５８ （ｍ，２Ｈ），１．５６ （ｓ，１Ｈ），１．３０ － １．２３ （ｍ，２Ｈ）。

【０４５２】

ステップ３：４－（３－クロロベンジル）－５－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

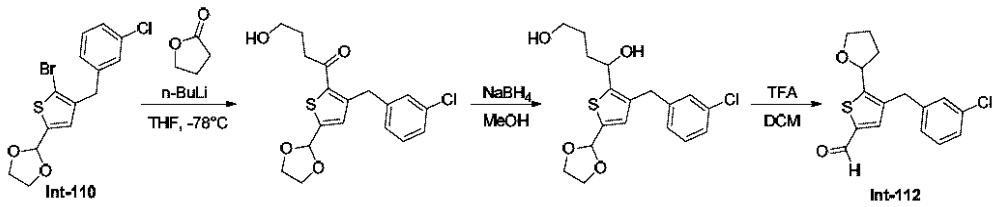
４－｛［３－（３－クロロベンジル）－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］メチル｝テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（１７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液に、室温で１．０ＭのＨＣｌ（１．２１ｍＬ）含有水を添加した。２時間後に、反応混合物を飽和$NaHCO_3$で塩基化し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮し、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１２８ｍｇ（８５％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８１ （ｓ，１Ｈ），７．４６ （ｓ，１Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８ （ｓ，１Ｈ），７．１６ （ｓ，１Ｈ），７．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．４，３．７ Ｈｚ，２Ｈ），

３．９５（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，１Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４５３】

実施例６４：ｒａｃ－４－（３－クロロベンジル）－５－（テトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１１２

【化１３０】



ステップ１：１－［３－（３－クロロベンジル）－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］－４－ヒドロキシブタン－１－オン。

Ｉｎｔ－１１０（１２０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）含有無水Et_2O（３ｍＬ）撹拌溶液に、－７８℃で１．６Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．２５ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。その溶液を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。γ－ブチロラクトン（４０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）含有Et_2O（０．５ｍＬ）溶液を緩徐にい添加し、１５分間にわたって－７８℃で撹拌した。その溶液の温度を室温にして、その溶液を１時間にわたって撹拌した。その溶液を飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７５ｍｇ（６１％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．０７（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．１８－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４５４】

ステップ２：ｒａｃ－１－［３－（３－クロロベンジル）－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］ブタン－１，４－ジオール。

１－［３－（３－クロロベンジル）－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］－４－ヒドロキシブタン－１－オン（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）含有ＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、０℃で$NaBH_4$（６．１９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間にわたって０℃で撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４０ｍｇ（８０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３６９．５（Ｍ＋１）。

【０４５５】

ステップ３：ｒａｃ－４－（３－クロロベンジル）－５－（テトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

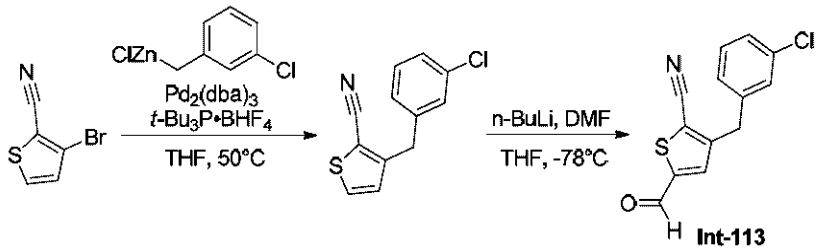
ｒａｃ－１－［３－（３－クロロベンジル）－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］ブタン－１，４－ジオール（８１５ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）をＤＣ

Ｍ（５．１ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、ＴＦＡ（１８ｍＬ、２３０ｍｍｏｌ）を室温で撹拌しながら添加した。反応混合物を室温で２時間にわたって撹拌し、水でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物６８１ｍｇ（９２％）をピンク色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８９ （ｓ，１Ｈ），７．５４ （ｓ，１Ｈ），７．４２ － ７．３３ （ｍ，３Ｈ），７．１５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．４，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．３１ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２９ － ４．２１ （ｍ，２Ｈ），４．０６ － ４．００ （ｍ，２Ｈ），２．４６ － ２．３７ （ｍ，１Ｈ），２．２８ － ２．０９ （ｍ，２Ｈ），１．９８ － １．８８ （ｍ，１Ｈ）。

【０４５６】

実施例６５：３－（３－クロロベンジル）－５－ホルミルチオフェン－２－カルボニトリル Ｉｎｔ－１１３

【化１３１】



ステップ１：３－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボニトリル。

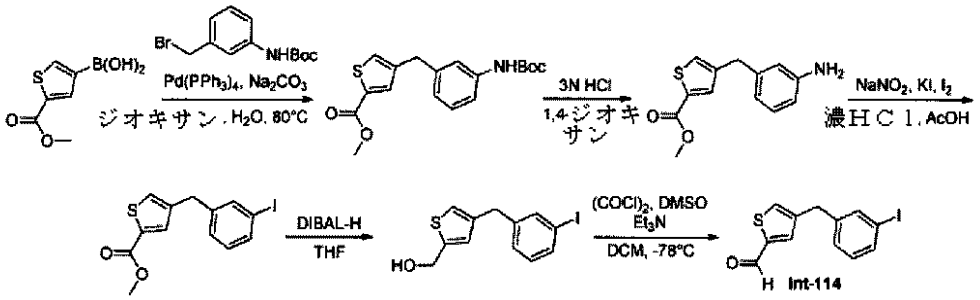
３－ブロモチオフェン－２－カルボニトリル（４１９ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、$Pd_2(dba)_3$（４１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、トリ－ｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート（２５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５０℃で２４時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２２５ｍｇ（４３％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ７．８３ － ７．７３ （ｍ，１Ｈ），７．３８ － ７．１３ （ｍ，４Ｈ），７．１２ － ７．０２ （ｍ，１Ｈ），４．１５ （ｓ，２Ｈ）。

【０４５７】

ステップ２：３－（３－クロロベンジル）－５－ホルミルチオフェン－２－カルボニトリル。

３－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボニトリル（１５０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（６．０４ｍＬ）の－７８℃冷却溶液に、シリンジを介してｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．３９ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）２．５０Ｍ溶液を滴下添加した。反応混合物を２０分間にわたって撹拌し、続いて、シリンジを介してＤＭＦ（０．１０ｍＬ、１．２８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２ｍＬ）溶液を滴下添加した。生じた混合物をさらに１時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物８４ｍｇ（５０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ １０．７６ （ｓ，１Ｈ），８．８１ （ｓ，１Ｈ），８．２９ － ８．１３ （ｍ，３Ｈ），８．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４ （ｓ，２Ｈ）。

【０４５８】
実施例６６：４－（３－ヨードベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１１４
【化１３２】



ステップ１：メチル４－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ベンジル｝チオフェン－２－カルボキシラート。
ねじ込み式２５０ｍＬ丸底フラスコに、５－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－ボロン酸（１．９ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル［３－（ブロモメチル）フェニル］カルバマート（３．００ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（３．３３ｇ、３１．４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（８９．２ｍＬ）、及び水（２２．８ｍＬ）を装入した。その混合物を窒素で１５分間にわたって脱気した。その混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（１．２１ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応容器を密閉した。反応物を８５℃油浴内で１８時間にわたって加熱した。その混合物を真空中で濃縮して、ジオキサンを除去し、続いて、水を添加した。生じた混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、次いで、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の固体（２．２５ｇ（６２％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６１ － ７．５６ （ｍ，１Ｈ），７．２５ － ７．１７ （ｍ，３Ｈ），７．１７ － ７．１５ （ｍ，１Ｈ），６．８８ － ６．８２ （ｍ，１Ｈ），６．４４ （ｓ，１Ｈ），３．９２ － ３．９１ （ｍ，２Ｈ），３．８５ （ｓ，３Ｈ），１．５１ （ｓ，９Ｈ）。
【０４５９】
ステップ２：メチル４－（３－アミノベンジル）チオフェン－２－カルボキシラート。
１００ｍＬ丸底フラスコに、メチル４－｛３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ベンジル｝チオフェン－２－カルボキシラート（３．２８ｇ、９．４４ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を装入し、その溶液を、氷浴中で冷却した。その溶液に、４Ｍ ＨＣｌ含有１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で１８時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、次いで、その混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の油２．２０ｇ，（９４％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６５ － ７．５６ （ｍ，１Ｈ），７．１８ － ７．１５ （ｍ，１Ｈ），７．１２ － ７．０５ （ｍ，１Ｈ），６．６２ － ６．５７ （ｍ，１Ｈ），６．５７ － ６．５３ （ｍ，１Ｈ），６．５１ － ６．４７ （ｍ，１Ｈ），３．８９ － ３．８０ （ｍ，５Ｈ），３．６２ （ｓ，２Ｈ）。
【０４６０】
ステップ３：メチル４－（３－ヨードベンジル）チオフェン－２－カルボキシラート。
５０ｍＬ丸底フラスコに、メチル４－（３－アミノベンジル）チオフェン－２－カルボキシラート（２．２０ｇ、８．９０ｍｍｏｌ）、酢酸（４．４ｍＬ）、及び１２Ｍ ＨＣｌ水（１．８ｍＬ）を装入した。この混合物に、内部温度を１０℃未満に維持しながら、

亜硝酸ナトリウム（０．６５ｇ、９．４ｍｍｏｌ）含有水溶液（３．１ｍＬ）を滴下添加し、その混合物を、冷却しながら２０分間にわたって撹拌した。その混合物に、ＫＩ（１．７７ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）及びI_2（１．３２ｇ、５．２１ｍｍｏｌ）含有水溶液（１．８ｍＬ）を滴下添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。生じた混合物を分離漏斗に移し、１０％亜硫酸水素ナトリウム溶液を添加した。その混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油１．３５ｇ（４２％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５９ － ７．５３ （ｍ， ３Ｈ）， ７．１８ － ７．１２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０７ － ７．０１ （ｍ， １Ｈ）， ３．８９ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８６ （ｓ， ３Ｈ）。

【０４６１】

ステップ４：［４－（３－ヨードベンジル）－２－チエニル］メタノール。

５００ｍＬ丸底フラスコに、窒素下でメチル４－（３－ヨードベンジル）チオフェン－２－カルボキシラート（１．３５ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（８７ｍＬ）を装入した。その溶液を－６５℃に冷却し、次いで、その溶液に、内部温度を－６０℃未満に維持しながら１．０ＭのＤＩＢＡＬ－Ｈ（１５ｍＬ）含有トルエンを滴下添加した。反応物を１時間にわたって－６０℃で撹拌し、続いて、３時間にわたって－４０℃で撹拌した。反応物をＲｏｃｈｅｌｌｅ塩の１０％溶液の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油１．２４ｇ（９４％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５８ － ７．５２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．１８ － ７．１３ （ｍ， １Ｈ）， ７．０６ － ７．００ （ｍ， １Ｈ）， ６．９０ － ６．８６ （ｍ， １Ｈ）， ６．８０ － ６．７６ （ｍ， １Ｈ）， ４．８０ － ４．７０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８５ （ｓ， ２Ｈ）。

【０４６２】

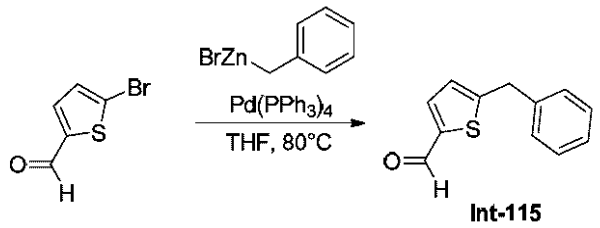
ステップ５：４－（３－ヨードベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

１００ｍＬ丸底フラスコに、窒素下でＤＣＭ（９．４ｍＬ）及び塩化オキサリル（０．３５ｍＬ、４．１３ｍｍｏｌ）を装入し、その溶液を－６０℃に冷却した。その溶液に、ジメチルスルホキシド（０．６４ｍＬ、９．０１ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を５分間にわたって撹拌した。その混合物に、緩徐な流れで［４－（３－ヨードベンジル）－２－チエニル］メタノール（１．２４ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（４．８ｍＬ）溶液を添加し、生じた混合物を、冷却しなが１０分間にわたって撹拌した。反応物に、－６０℃でトリエチルアミン（２．６２ｍＬ、１８．８ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温まで緩徐に加温した。生じた混合物を飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を淡色のもの（１．２２ｇ（９９％））として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．９４ － ９．７８ （ｍ， １Ｈ）， ７．６２ － ７．５２ （ｍ， ３Ｈ）， ７．４０ － ７．３６ （ｍ， １Ｈ）， ７．１８ － ７．１３ （ｍ， １Ｈ）， ７．０９ － ７．０３ （ｍ， １Ｈ）， ３．９４ （ｓ， ２Ｈ）。

【０４６３】

実施例６７：５－ベンジル－チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１１５

【化１３３】



Int-115

ステップ１：５－ベンジル－チオフェン－２－カルボアルデヒド

５－ブロモ－２－チオフェンカルボキサルデヒド（５００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７５．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をマイクロ波管内で秤量し、ＴＨＦ（５ｍＬ）をその管に添加した。その溶液を１５分間にわたってアルゴン雰囲気下で撹拌した。その混合物に、０．５０Ｍのベンジル亜鉛ブロミド含有ＴＨＦ（７．８５ｍＬ、３．９３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を７０℃で１時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣にＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、有機層を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）、続いて、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）、次いで、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３１９ｍｇ（５４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２０３．４　（Ｍ＋Ｈ）。

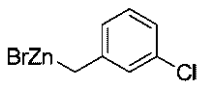
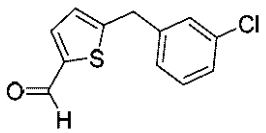
【０４６４】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表２７－１】

ステップ１の亜鉛試薬	化合物名称／番号	特性決定データ

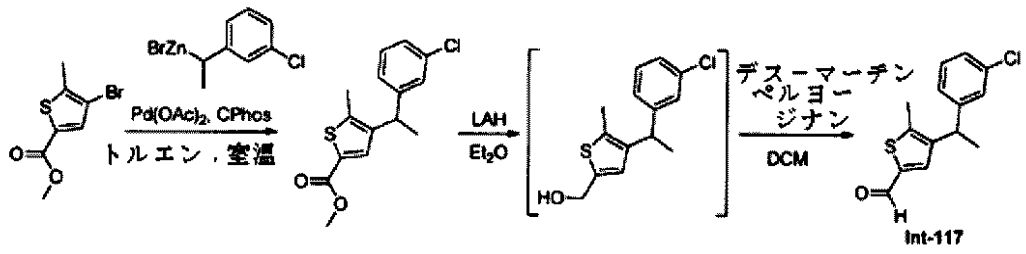
【表２７－２】

	 Ｉｎｔ－１１６	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ９．８２（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｔ，Ｊ ＝ ８．０，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ ＝ ７．３，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２３７．４（Ｍ＋Ｈ）

【０４６５】

実施例６８：４－［１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１１７

【化１３４】



ステップ１：ｒａｃ－メチル４－［１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチルチオフェン－２－カルボキシラート。

メチル４－ブロモ－５－メチルチオフェン－２－カルボキシラート（４００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１４．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、及び２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（５６．７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）をマイクロ波反応バイアルに添加した。そのバイアルをアルゴンでパージし、トルエン（４．２ｍＬ）を添加した。暗赤色の溶液に０℃で、０．５０Ｍのブロモ［１－（３－クロロフェニル）エチル］亜鉛含有ＴＨＦ（４．０ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下添加した。反応物を室温に加温し、１４時間にわたって撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌでクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。層を分

離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物（収量４４２ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６３ （ｓ，１Ｈ），７．２４ － ７．１４ （ｍ，２Ｈ），７．１４ － ７．１１ （ｍ，１Ｈ），７．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．０９ （ｑ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８５ （ｓ，３Ｈ），２．３２ （ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ２９５．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０４６６】

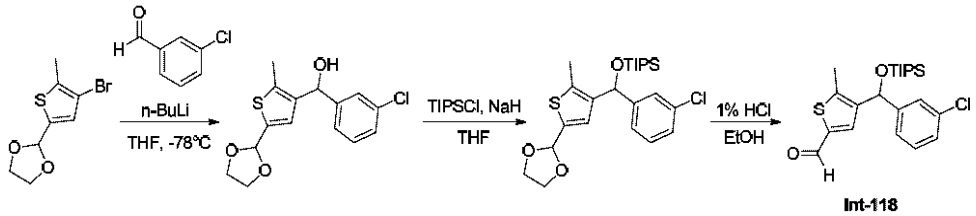
ステップ２：ｒａｃ－４－［１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

１．０Ｍのテトラヒドロアルミン酸リチウム含有ＴＨＦ（１．４６ｍＬ、１．４６ｍｍｏｌ）を、メチル４－［１－（３－クロロフェニル）エチル］－５－メチルチオフェン－２－カルボキシラート（０．４３ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）含有Et_2O（８．５ｍＬ）の氷浴冷却溶液に添加した。生じた溶液を、０℃で１５分間にわたって撹拌した。反応物を０℃にて水（約１ｍＬ）でクエンチした。Na_2SO_4十水和物（約１ｇ）をＥｔＯＡｃ２０ｍＬと共に添加し、その混合物を室温に加温した。その混合物を２時間にわたって撹拌し、濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を濃縮して、アルコール生成物０．３７ｇ（９５％）を得た。この化合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、その溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（０．７１ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応物を濃縮し、粗製物質をヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物（収量２２７ｍｇ）を得た。

【０４６７】

実施例６９：ｒａｃ－４－｛（３－クロロフェニル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１１８

【化１３５】



ステップ１：ｒａｃ－（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール。

１００ｍＬ二つ口丸底フラスコに、ＴＨＦ（６０ｍＬ）を装入し、次いで、フラスコをアルゴンでパージし、－７８℃で冷却した。そのＴＨＦに、シリンジを介して２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（５．４０ｍＬ、１３．５ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。－７８℃で２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（２．６９ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。その溶液を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。その溶液に、３－クロロベンズアルデヒド（１．２３ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）を－７８℃で一度に添加し、１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２．３ｇ（６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１４ － ７．０６ （ｍ，４Ｈ），６．７９ （ｓ，１Ｈ），５．８１ （ｓ，１Ｈ），５．７０ （ｓ，１Ｈ），４．００ － ３．９１ （ｍ，３Ｈ），３．８８

－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，４Ｈ）。

【０４６８】

ステップ２：ｒａｃ－｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メトキシ｝（トリイソプロピル）シラン。

ｒａｃ－（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール（９２７ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０．６ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、６０％ＮａＨ含有鉱油（３２９ｍｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を４０℃で３０分間にわたって撹拌した。ＴＩＰＳＣｌ（１．４５ｍＬ、６．８６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。その溶液を飽和NH_4Cl溶液３０ｍＬに注ぎ入れた。その溶液をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．３９ｇ（１００％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１７ － ７．０２（ｍ，４Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），５．７２（ｓ，１Ｈ），４．００ － ３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９０ － ３．８５（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．００ － ０．９３（ｍ，２１Ｈ）。

【０４６９】

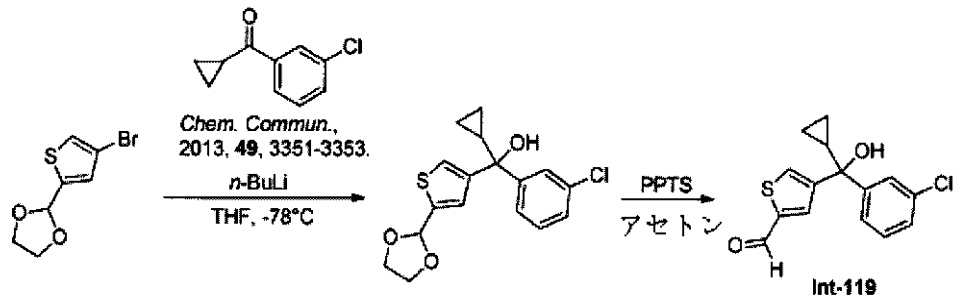
ステップ３：ｒａｃ－４－｛（３－クロロフェニル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メトキシ｝（トリイソプロピル）シラン（１．６ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に溶解させ、反応物を室温で２時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２８％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．４ｇ（９７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２１ － ７．０３（ｍ，４Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．０６ － ０．９２（ｍ，２１Ｈ）。

【０４７０】

実施例７０：ｒａｃ－４－［（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）ヒドロキシメチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－１１９

【化１３６】



ステップ１：ｒａｃ－（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール

二つ口２５０ｍＬ丸底フラスコに窒素下で、ＴＨＦ（１００ｍＬ）を装入した。その溶液に、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（９．２ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（

４．１５ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を添加した。５分後に、その混合物に、３－クロロフェニルシクロプロピルケトン（３．３５ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を一度に添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、生じた混合物を室温に加温した。その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配を使用して溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を淡色の固体３．７２ｇ（６３％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４８ － ７．４６ （ｍ， １Ｈ）， ７．３４ － ７．３１ （ｍ， １Ｈ）， ７．３０ － ７．２６ （ｍ， １Ｈ）， ７．２５ － ７．２１ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０３ － ７．００ （ｍ， １Ｈ）， ５．９９ （ｓ， １Ｈ）， ４．１９ － ３．９４ （ｍ， ４Ｈ）， １．８５ （ｓ， １Ｈ）， １．６３ － １．５４ （ｍ， １Ｈ）， ０．６９ － ０．６１ （ｍ， １Ｈ）， ０．５５ － ０．４５ （ｍ， ３Ｈ）。

【０４７１】

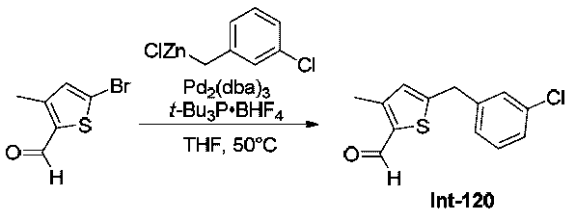
ステップ２：ｒａｃ－４－［（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）ヒドロキシメチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

１００ｍＬ丸底フラスコに窒素下で、ｒａｃ－（３－クロロフェニル）（シクロプロピル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール（２５０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）、アセトン（５．４５ｍＬ）、及び水（１．３４ｍＬ）を装入した。その混合物に、ＰＰＴＳ（３７３ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間にわたって室温で撹拌した。反応物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油１９５ｍｇ（９０％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８６ － ９．８１ （ｍ， １Ｈ）， ７．７５ － ７．７１ （ｍ， １Ｈ）， ７．６４ － ７．５９ （ｍ， １Ｈ）， ７．５１ － ７．４７ （ｍ， １Ｈ）， ７．３５ － ７．２４ （ｍ， ３Ｈ）， ２．０４ （ｓ， １Ｈ）， １．６５ － １．５４ （ｍ， １Ｈ）， ０．７３ － ０．４４ （ｍ， ４Ｈ）。

【０４７２】

実施例７１：５－（３－クロロベンジル）－３－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１２０

【化１３７】



Int-120

ステップ１：５－（３－クロロベンジル）－３－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

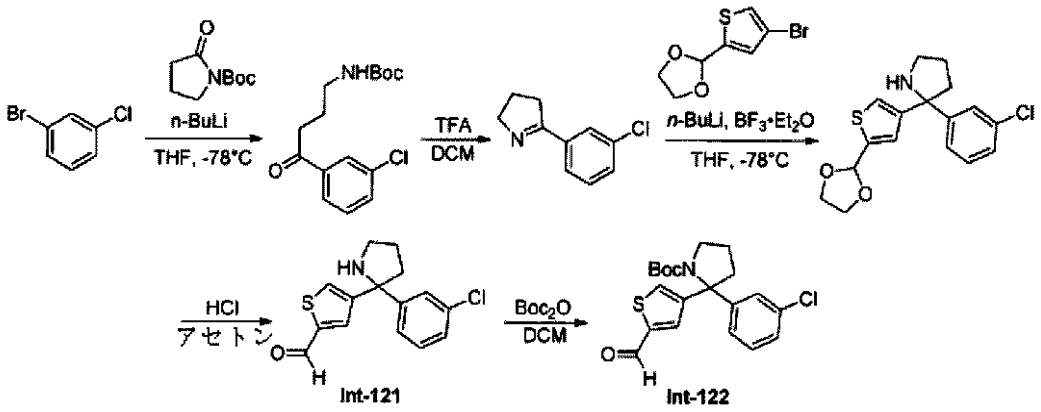
２０ｍＬのマイクロ波容器に、５－ブロモ－３－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド（６８０ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）、Pd_2dba_3（６０．８ｍｇ、６６．３ｕｍｏｌ）、及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート（３８．５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を装入した。その混合物に、ＴＨＦ（４．０ｍＬ）を添加し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を５分間にわたって室温で撹拌した後に、その混合物に、０．５Ｍの３－クロロベンジル亜鉛クロリド含有ＴＨＦ溶液（８．６２ｍＬ、４．３１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、生じた混合物を５

０℃で１時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（５０ｍＬ）で、続いてブラインで洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させた後に、その混合物を、ガラスフリット漏斗で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１８４ｍｇ（２２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．９６ （ｓ， １Ｈ）， ７．６５ （ｓ， １Ｈ）， ７．４９ － ７．４０ （ｍ， １Ｈ）， ７．２７ （ｔ， １Ｈ）， ７．２５ （ｄ， Ｊ ＝ ４．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１４ （ｄ， Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．６９ （ｓ， １Ｈ）， ４．１０ （ｓ， ２Ｈ）， ２．５２ （ｓ， ３Ｈ）。

【０４７３】

実施例７２：ｒａｃ－４－［２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－１２１及びｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（３－クロロフェニル）－２－（５－ホルミル－３－チエニル）ピロリジン－１－カルボキシラート Ｉｎｔ－１２２

【化１３８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル［４－（３－クロロフェニル）－４－オキソブチル］カルバマート。

５００ｍＬ二つ口丸底フラスコに窒素下で、ＴＨＦ（１９２．０ｍＬ）を装入し、－７８℃で冷却した。その溶液に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（３０．６ｍＬ、７６．６ｍｍｏｌ）を、続いて、３－クロロブロモベンゼン（１１．３ｇ、５８．９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液を添加した。その混合物に直ちに、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－ピロリジン（１２．０ｇ、６４．８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液を添加した。１５分後に、反応物を、緩徐に飽和$NaHCO_3$を添加することによってクエンチし、生じた混合物を室温に加温した。その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の油１５．５４ｇ（８９％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９４ － ７．９０ （ｍ， １Ｈ）， ７．８５ － ７．７９ （ｍ， １Ｈ）， ７．５６ － ７．５０ （ｍ， １Ｈ）， ７．４３ － ７．３７ （ｍ， １Ｈ）， ４．６２ （ｓ， １Ｈ）， ３．２６ － ３．１７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．０５ － ２．９７ （ｍ， ２Ｈ）， １．９９ － １．８８ （ｍ， ２Ｈ）， １．４３ － １．４１ （ｍ， ９Ｈ）。

【０４７４】

ステップ２：５－（３－クロロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール。

５００ｍＬ丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル［４－（３－クロロフェニル）－４－オキソブチル］カルバマート（１５．６ｇ、５２．３ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２６ｍＬ）を

装入した。その溶液に、ＴＦＡ（４８．３ｍＬ、６２７．４ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後に、反応物を水に注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$で、次いで、ブラインで洗浄し；$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃで溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色の固体４．９３ｇ（５３％）として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．８７ － ７．８１ （ｍ， １Ｈ），７．７４ － ７．６７ （ｍ， １Ｈ），７．４２ － ７．３７ （ｍ， １Ｈ），７．３７ － ７．３１ （ｍ， １Ｈ），４．１０ － ４．０１ （ｍ， ２Ｈ），２．９８ － ２．８４ （ｍ， ２Ｈ），２．１３ － １．９８ （ｍ， ２Ｈ）。

【０４７５】

ステップ３：ｒａｃ－２－（３－クロロフェニル）－２－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ピロリジン。

５－（３－クロロフェニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（５．９０ｇ、３２．８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、－７８℃で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（４．５ｍＬ、３６．１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。別の反応容器に、ＴＨＦ（３００ｍＬ）を装入し、－７８℃に冷却し、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２２．３ｍＬ、５５．８ｍｍｏｌ）を、続いて、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（１０．８ｇ、４６．０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を添加し、その混合物を５分間にわたって撹拌した。その混合物に、予め調製して置いた溶液を、－７８℃でカニューレを介して添加し、その混合物を－４０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、生じた混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を茶色の泡油７．０９ｇ（６４％）として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ３３６．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０４７６】

ステップ４：ｒａｃ－４－［２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－２－（３－クロロフェニル）－２－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ピロリジン（７．０９ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）含有アセトン（１００ｍＬ）溶液に、１２ＭのＨＣｌ含有水溶液（２ｍＬ）を添加し、反応物を室温で６時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機部分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物をオレンジ色油４．１５ｇ（６７％）として得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８１ （ｓ， １Ｈ），７．６４ － ７．５８ （ｍ， ２Ｈ），７．５２ － ７．４６ （ｍ， １Ｈ），７．３４ － ７．２９ （ｍ， １Ｈ），７．２５ － ７．２２ （ｍ， １Ｈ），７．２２ － ７．１８ （ｍ， １Ｈ），３．１８ － ３．０１ （ｍ， ２Ｈ），２．５０ － ２．２７ （ｍ， ２Ｈ），２．０１ － １．８０ （ｍ， ３Ｈ）。

【０４７７】

ステップ５：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－クロロフェニル）－２－（５－ホルミル－３－チエニル）ピロリジン－１－カルボキシラート。

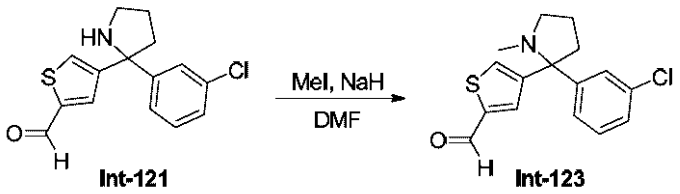
１００ｍＬ丸底フラスコに窒素下で、ｒａｃ－４－［２－（３－クロロフェニル）ピロリジン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド（４．１５ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（６９．６ｍＬｍ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（０．０８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、及びBoc_2O（４．６６ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）を装入した。室温での１８時間後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離す

るＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色の泡２．８３ｇ（５１％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．９３　－　９．８５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．１１　（ｍ，　４Ｈ），　３．９２　－　３．８０　（ｍ，　２Ｈ），　２．７７　－　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），　２．０３　－　１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．５５　－　１．２７　（ｍ，　９Ｈ）。

【０４７８】

実施例７３：ｒａｃ－４－［２－（３－クロロフェニル）－１－メチルピロリジン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１２３

【化１３９】



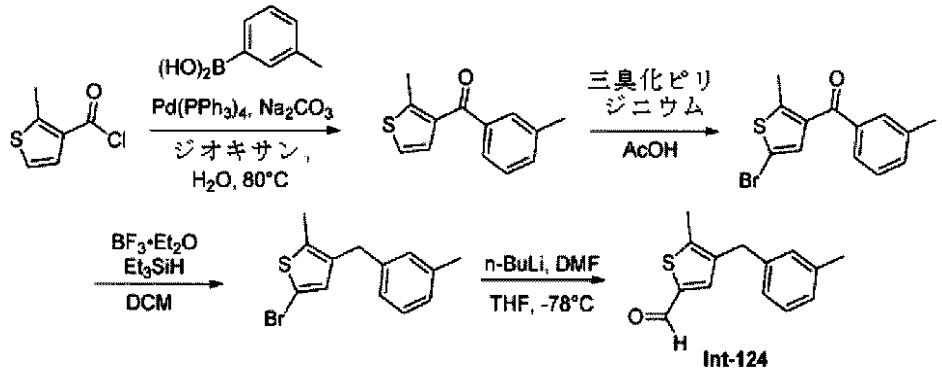
ステップ１：ｒａｃ－４－［２－（３－クロロフェニル）－１－メチルピロリジン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

オーブン乾燥させた１００ｍＬ丸底フラスコに窒素下で、ＤＭＦ（１０ｍＬ）及び６０％のＮａＨ含有鉱油（２２８ｍｇ、５．６９ｍｍｏｌ）を装入し、その混合物を０℃で冷却した。その混合物に、Ｉｎｔ－１２１（６６４ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、ＭｅＩ（０．４３ｍＬ、６．８３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって室温で撹拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、その混合物に、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$を添加した。その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を淡色の油１３３ｍｇ（２０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　９．８８　－　９．８０　（ｍ，　１Ｈ），　７．７６　－　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３９　－　７．３５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．０６　－　２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６３　－　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），　２．２２　－　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　（ｓ，　３Ｈ），　２．０６　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ）。

【０４７９】

実施例７４：５－メチル－４－（３－メチルベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１２４

【化１４０】



ステップ１：（３－メチルフェニル）（２－メチル－３－チエニル）メタノン。

マイクロ波管に、ｍ－トリルボロン酸（２３１ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（８３０ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、及び$Pd(PPh_3)_4$（５８．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を装入した。これらの内容物をトルエン（５ｍＬ）で懸濁させ、続いて、室温で２－メチルチオフェン－３－カルボニルクロリド（３００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を添加した。反応容器をアルゴンでパージし、次いで、キャップで密閉した。反応物を油浴で３０分間にわたって１００℃で加熱した。反応物を室温に冷却し、分液漏斗に移した。その混合物をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（５０ｍＬ）、続いて、ブラインで洗浄した。ＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２２０ｍｇ（６０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝５．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）。

【０４８０】

ステップ２：（５－ブロモ－２－メチル－３－チエニル）（３－メチルフェニル）メタノン。

（３－メチルフェニル）（２－メチル－３－チエニル）メタノン（４１０ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）含有酢酸（２．０ｍＬ）溶液に、室温で三臭化ピリジニウム（１．５２ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５０℃で２時間にわたって加熱した。反応物を室温で冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ入れた。その混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）、続いて、$Na_2S_2O_3$溶液、次いで、ブラインで洗浄した。ＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５２９ｍｇ（８５％）を薄黄色の粘着性の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）。

【０４８１】

ステップ３：５－ブロモ－２－メチル－３－（３－メチルベンジル）チオフェン。

１００ｍＬ丸底フラスコ内の（５－ブロモ－２－メチル－３－チエニル）（３－メチルフェニル）メタノン（５２０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下でCH_3CN（５．０ｍＬ）及びＤＣＭ（５．０ｍＬ）中に溶解させ、その混合物を０℃に冷却した。この溶液に、トリエチルシラン（０．７６ｍＬ、４．７６ｍｍｏｌ）を、続いて、三フッ化ホウ素エーテラート（０．６０ｍＬ、４．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１４時間

にわたって０℃～室温で撹拌した。反応物を、K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）を緩徐に添加することによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１００％ヘキサン）によって精製して、標題化合物４４７ｍｇ（９０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１７ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．９７ － ６．８８ （ｍ，２Ｈ），６．６６ （ｓ，１Ｈ），３．７７ （ｓ，２Ｈ），２．３３ （ｓ，２Ｈ），２．３２ （ｓ，３Ｈ）。

【０４８２】

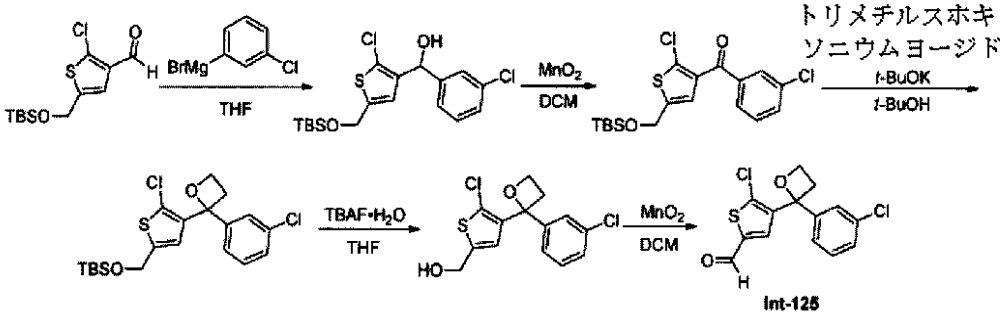
ステップ４：５－メチル－４－（３－メチルベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

５－ブロモ－２－メチル－３－（３－メチルベンジル）チオフェン（２３５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を１００ｍＬ二つ口丸底フラスコ内で秤量し、その反応容器をアルゴンでパージした。内容物をＴＨＦ（１２．０ｍＬ）中に溶解させ、その溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．６９ｍＬ、１．７１ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でＤＭＦ（０．１３ｍＬ、１．６７ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１５１ｍｇ（８７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７３ （ｓ，１Ｈ），７．４１ （ｓ，１Ｈ），７．２０ （ｔ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．０５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，２Ｈ），３．８６ （ｓ，２Ｈ），２．４７ （ｓ，３Ｈ），２．３３ （ｓ，３Ｈ）。

【０４８３】

実施例７５：ｒａｃ－５－クロロ－４－［２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１２５

【化１４１】



ステップ１：ｒａｃ－［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メタノール。

５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロチオフェン－３－カルボアルデヒド（１．００ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液に、かつその溶液を、０℃で冷却した。その溶液に、０．５０Ｍの３－クロロフェニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（８．２５ｍＬ、４．１３ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を３０分間にわたって室温で撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を

ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．３５ｇ（９７％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４３ （ｓ， １Ｈ）， ７．２６ （ｄ， Ｊ ＝ ４．１ Ｈｚ， ３Ｈ）， ６．６６ （ｓ， １Ｈ）， ５．９４ （ｓ， １Ｈ）， ４．７１ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５７ － １．９０ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ０．９０ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０７ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４８４】

ステップ２：［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メタノン。

ｒａｃ－［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メタノール（１．３５ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（２．９１ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２１時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留濾過ケークをＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７４２ｍｇ（５５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．７９ （ｔ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６９ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．７， １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５６ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， ２．１， １．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９１ （ｓ， １Ｈ）， ４．８０ （ｄ， Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．９４ （ｓ， ９Ｈ）， ０．１２ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４８５】

ステップ３：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（｛５－クロロ－４－［２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝メトキシ）ジメチルシラン。

２０ｍＬマイクロ波反応管に、トリメチルスホキソニウム（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｕｆｏｘｏｎｉｕｍ）ヨージド（５７６ｍｇ、２．６２）及びｔ－ＢｕＯＫ（２９４ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を装入し、次いで、反応管をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。反応容器に、ｔ－ＢｕＯＨ（３．０ｍＬ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって５０℃で撹拌した。その白色の懸濁液に、５０℃で［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メタノン（３００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）含有ｔ－ＢｕＯＨ（４．５ｍＬ、４７．０ｍｍｏｌ）溶液を添加し、生じた混合物を４４時間にわたって撹拌した。反応物を水（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１９５ｍｇ（６１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５０ （ｔ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３５ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．５， １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２４ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．８， １．７ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．７８ （ｓ， １Ｈ）， ４．７４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．６９ － ４．６３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５４ － ３．４４ （ｍ， １Ｈ）， ３．１４ － ３．０３ （ｍ， １Ｈ）， ０．９１ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０９ （ｄ， Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， ６Ｈ）。

【０４８６】

ステップ４：ｒａｃ－｛５－クロロ－４－［２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝メタノール。

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（｛５－クロロ－４－［２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝メトキシ）ジメチルシラン（２９０ｍｇ、０．６８ｍ

ｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ一水和物（２８３ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２０７ｍｇ（９７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５４ （ｔ， Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．３８ （ｄｔ， Ｊ ＝ ７．５，１．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．３２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），７．２８ － ７．２４ （ｍ， １Ｈ），６．９２ （ｓ， １Ｈ），４．７６ － ４．６５ （ｍ， ４Ｈ），３．５３ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．３， ７．８ Ｈｚ， １Ｈ），３．１２ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．３， ７．４ Ｈｚ， １Ｈ），１．８６ （ｔ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）。

【０４８７】

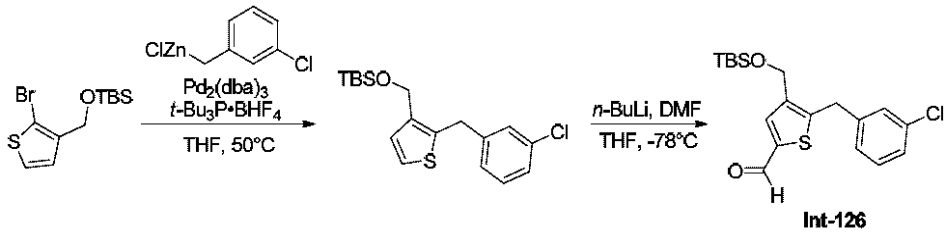
ステップ５：ｒａｃ－５－クロロ－４－［２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－｛５－クロロ－４－［２－（３－クロロフェニル）オキセタン－２－イル］－２－チエニル｝メタノール（２０５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（５６５ｍｇ、６．５０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１４時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留濾過ケークをＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１８８ｍｇ（９２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７６ （ｓ， １Ｈ），７．７４ （ｓ， １Ｈ），７．５１ （ｓ， １Ｈ），７．３７ － ７．２７ （ｍ， ３Ｈ），４．７０ （ｔ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， ２Ｈ），３．４４ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．４， ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），３．２０ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．４， ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）。

【０４８８】

実施例７６：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１２６

【化１４２】



Int-126

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル｛［２－（３－クロロベンジル）－３－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン。

２０ｍＬのマイクロ波反応管に、［（２－ブロモ－３－チエニル）メトキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．６３ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１９４ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、及びトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート（１２３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を装入した。ＴＨＦ（１１．２ｍＬ）の添加後に、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、キャップで密閉した。その混合物を５分間にわたって室温で撹拌した後に、その混合物に０．５Ｍの３－クロロベンジル亜鉛クロリド含有ＴＨＦ（１２．２ｍＬ、６．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間にわたって撹拌し、次いで、生じた混合物を５０℃で１時間にわたって加熱した。その混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水（５０ｍＬ）及びブラインで洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させた後に、その混合物を、ガラスフリット漏斗で濾過

し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．４ｇ（７６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１７ － ７．１０ （ｍ， ３Ｈ）， ７．０４ （ｍ， ２Ｈ）， ６．９４ （ｄ， Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０５ （ｓ， ２Ｈ）， ０．８５ （ｓ， ９Ｈ）， ０．００ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４８９】

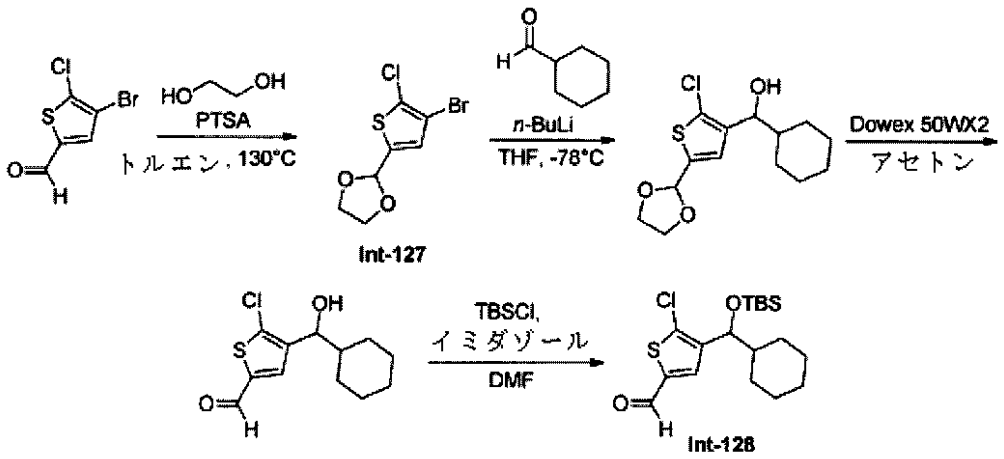
ステップ２：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－（３－クロロベンジル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｔｅｒｔ－ブチル｛［２－（３－クロロベンジル）－３－チエニル］メトキシ｝ジメチルシラン（１．４０ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３０．０ｍＬ）溶液に、－７８℃で２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．１ｍＬ、５．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３分間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でＤＭＦ（０．４９ｍＬ、６．３４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０分間にわたって撹拌し、次いで、１０分間にわたって室温に加温した。反応混合物に飽和NH_4Clを添加し、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．７５ｇ（５０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８６ （ｓ， １Ｈ）， ７．７５ （ｓ， １Ｈ）， ７．２８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ３Ｈ）， ７．１６ （ｄ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７０ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２０ （ｓ， ２Ｈ）， ０．９９ （ｓ， ９Ｈ）， ０．１６ （ｓ， ６Ｈ）。

【０４９０】

実施例７７：２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン Ｉｎｔ－１２７及びｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（シクロヘキシル）メチル］－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－１２８

【化１４３】



ステップ１：２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン。

４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド（４．１ｇ、１８ｍｍｏｌ）含有トルエン（６０ｍＬ）溶液に、１，２－エタンジオール（５．０７ｍＬ、９０．９ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．１７ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、その混合物をＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋ装置で３時間にわたって加熱還流させた。室温に冷却した後に、反応混合物を飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。生じた混合物をヘキサン（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）

によって精製して、標題化合物を無色の固体（収量４．７５ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ７．３０ （ｓ， １Ｈ）， ６．０３ （ｓ， １Ｈ）， ４．０７ － ３．９９ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９９ － ３．９１ （ｍ， ２Ｈ）。

【０４９１】

ステップ２：ｒａｃ－［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（シクロヘキシル）メタノール。

２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（１．０９ｇ、４．０４ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下で５０ｍＬ二つ口丸底フラスコに入れた。ＴＨＦ（６．５０ｍＬ）を添加し、反応物を－７８℃で冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．８０ｍＬ、４．５０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その溶液を３０分間にわたって撹拌した。同時に、三塩化セリウム（１．００ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下で二つ口丸底フラスコに入れた。ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を添加し、そのスラリーを－７８℃で冷却した。２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソランのリチウム化種を上記溶液に迅速に滴下添加し、その溶液を１時間にわたって－７８℃で撹拌した。その溶液に、－７８℃でシクロヘキサンカルボキサルデヒド（０．６０ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）を滴下添加した。反応物を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌでクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。エマルジョンが形成し、それを、セライトのパッドで濾過した。濾液層を分離し、有機層をＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、オレンジ色油（収量６２２ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ３０３．１ （Ｍ＋１）

【０４９２】

ステップ３：ｒａｃ－５－クロロ－４－［シクロヘキシル（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

Ｄｏｗｅｘ ５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（１ｇ）を、室温でｒａｃ－［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（シクロヘキシル）メタノール（０．６２ｇ、２．０４ｍｍｏｌ）含有アセトン（４０ｍＬ）溶液に添加した。反応物を室温で１７時間にわたって撹拌した。反応物を濾過して固体樹脂を除去し、濾液を濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯシリカゲル（溶離液は１００％ヘキサン、次いで、２０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、標題化合物を黄色の油（収量３３８ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ２５９．１ （Ｍ＋１）

【０４９３】

ステップ４：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（シクロヘキシル）メチル］－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－５－クロロ－４－［シクロヘキシル（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド（３３８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）、１Ｈ－イミダゾール（２６７ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１６．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を、アルゴン雰囲気下で１００ｍＬ丸底フラスコ内で合わせた。その溶液を０℃で冷却した。ＴＢＳＣｌ（２２５ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温に加温した。５時間後に、１Ｈ－イミダゾール（８８．９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（９８．４ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌでクエンチし、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ水溶液（×３）、ブライン（×１）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、無色の油（収量３８６ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７８ （ｓ， １Ｈ）， ７．６１ （ｓ， １Ｈ）， ４．５０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， １Ｈ）， １．９８ － １．

５７（ｍ，４Ｈ），１．４４－０．８８（ｍ，７Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，３Ｈ），－０．１８（ｓ，３Ｈ）。

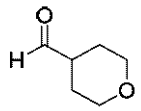
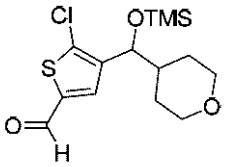
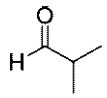
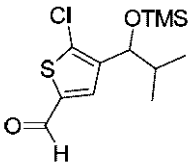
【０４９４】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用することができた。ステップ４、条件Ａ：ＴＭＳＣｌ／イミダゾール／ＤＣＭ、Ｂ：ＴＩＰＳＣｌ／ＮａＨ／ＴＨＦ、Ｃ：ＴＢＳＣｌ／イミダゾール／ＤＭＦ。

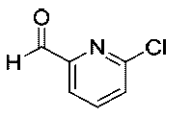
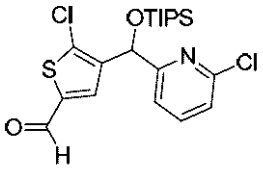
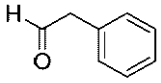
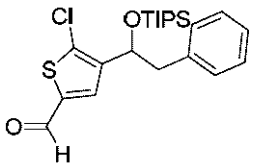
【表２８－１】

ステップ２のアルデヒド	ステップ４の条件	化合物名称／番号	特性決定データ

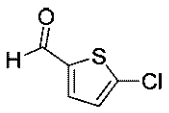
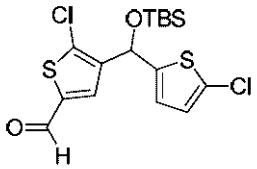
【表２８－２】

	A	 Ｉｎｔ－１２９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．２３（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｄｔｑ，Ｊ＝１５．３，７．５，３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１６（ｍ，１Ｈ），０．０３（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	A	 Ｉｎｔ－１３０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），０．

【表２８－３】

			９６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．８１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．０２（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	Ｂ	 Ｉｎｔ－１３１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．０３（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．０８（ｍ，３Ｈ），１．０２－０．９６（ｍ，１８Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	Ｂ	 Ｉｎｔ－１３２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．６２（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．０７（ｍ，３Ｈ），６．９４－６．８７（ｍ，２Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，

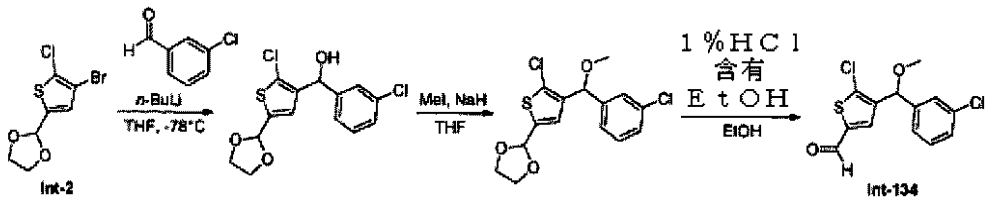
【表２８－４】

			Ｊ＝１３．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．００－０．８１（ｍ，２１Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	Ｃ	 Ｉｎｔ－１３３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７５（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝３．８，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．０１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ），０．１１－０．００（ｍ，６Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ

【０４９５】

実施例７８：ｒａｃ－５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１３４

【化１４４】



ステップ１：ｒａｃ－２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メタノール。

１００ｍＬ二つ口丸底フラスコに、ＴＨＦ（２０ｍＬ）を装入し、次いで、フラスコをアルゴンでパージし、－７８℃で冷却した。そのＴＨＦに、シリンジを介して２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．８６ｍＬ、４．６４ｍｍｏｌを滴下添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。－７８℃でＩｎｔ－２（１．０ｇ、３．７ｍｍｏｌ）を滴下添加した。その溶液を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。その溶液に、－７８℃で３－クロロベンズアルデヒド（４２２ｕＬ、３．７１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2S

O_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４９４ｍｇ（４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．１６　－　７．０２　（ｍ，　４Ｈ），　６．７８　（ｓ，　１Ｈ），　５．７６　（ｓ，　１Ｈ），　５．７５　（ｓ，　１Ｈ），　３．９３　－　３．８７　（ｍ，　２Ｈ），　３．８４　－　３．７７　（ｍ，　２Ｈ）。

【０４９６】

ステップ２：ｒａｃ－２－｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝－１，３－ジオキソラン。

１００ｍＬ丸底フラスコに、ｒａｃ－［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メタノール（４９０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）を装入した。その混合物に、室温でＴＨＦ（１４．５ｍＬ）及び６０％ＮａＨ含有鉱油（２１３ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴンでパージし、続いて、ＭｅＩ（２７６ｕＬ、４．４４ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃で２時間にわたって加熱した。その溶液を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４０４ｍｇ（７９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．２１　－　７．０４　（ｍ，　４Ｈ），　６．７９　（ｓ，　１Ｈ），　５．８０　（ｓ，　１Ｈ），　５．２４　（ｓ，　１Ｈ），　３．９８　－　３．９２　（ｍ，　２Ｈ），　３．８８　－　３．８２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４９７】

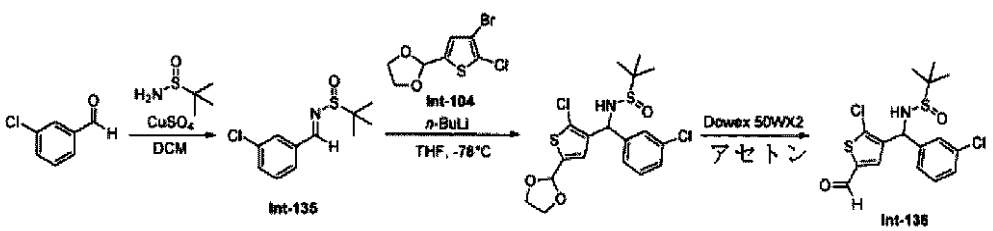
ステップ３：ｒａｃ－５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－２－｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝－１，３－ジオキソラン（１．０ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を、１％ＨＣｌ（２０ｍＬ）含有ＥｔＯＨ中に溶解させた。反応混合物を室温で２時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．８ｇ（９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｓ，　１Ｈ），　７．１９　－　７．０５　（ｍ，　４Ｈ），　５．２６　（ｓ，　１Ｈ），　３．２６　（ｓ，　３Ｈ）。

【０４９８】

実施例７９：Ｎ－［（Ｅ）－（３－クロロフェニル）メチレン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド　Ｉｎｔ－１３５及びｒａｃ－Ｎ－［（２－クロロ－５－ホルミル－３－チエニル）（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。Ｉｎｔ－１３６

【化１４５】



ステップ１：Ｎ－［（Ｅ）－（３－クロロフェニル）メチレン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

硫酸銅（ＩＩ）（２．９ｇ、１８．０ｍｍｏｌ）及び３－クロロベンズアルデヒド（１

．３ｇ、９．１ｍｍｏｌ）を、室温で２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド（１．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１６ｍＬ）溶液に添加した。生じた懸濁液を１５時間にわたって撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドで濾過し、濾過ケークをＤＣＭで洗浄した。濾液を濃縮し、その粗製混合物を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物（収量１．３２ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｔ，Ｊ＝７．５，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２４４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０４９９】

ステップ２：ｒａｃ－Ｎ－｛［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

２－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（９００ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．６６ｍＬ、４．１５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。Ｎ－［（Ｅ）－（３－クロロフェニル）メチレン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（０．９７ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４ｍＬ）溶液を、反応混合物に迅速に添加した直後に、生じた溶液を、１５分間にわたってその温度で撹拌した。約０℃に加温した後に、反応物を水の添加によってクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出し、合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物（収量１．２ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４１（ｄ，Ｊ＝１７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝１０．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，９Ｈ）。

【０５００】

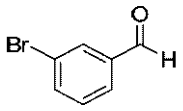
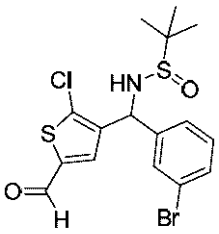
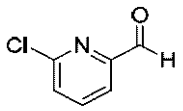
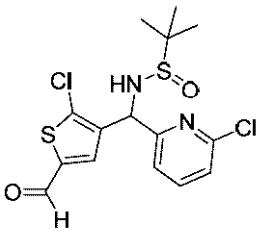
ステップ３：ｒａｃ－Ｎ－［（２－クロロ－５－ホルミル－３－チエニル）（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

Ｄｏｗｅｘ ５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（１ｇ）を、室温でＮ－｛［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（３－クロロフェニル）メチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（０．９０ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）含有アセトン（２０ｍＬ）溶液に添加した。反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、粗製物質を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物（収量７５０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７５（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１２．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，３Ｈ），５．７８（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．７０（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。

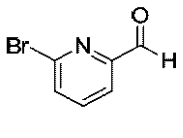
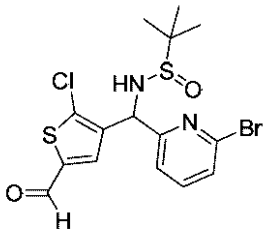
【０５０１】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表２９－１】

出発物質	化合物名称／番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－１３７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４３６．１（Ｍ＋Ｈ）。
	 Ｉｎｔ－１３８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，

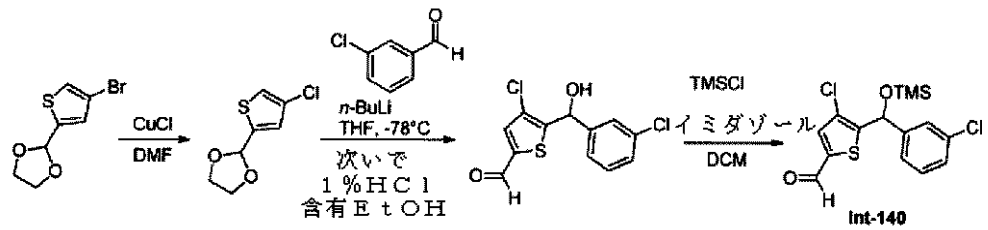
【表２９－２】

		１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｓ，１Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ
	 Ｉｎｔ－１３９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．７４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ

【０５０２】

実施例８０：ｒａｃ－４－クロロ－５－｛（３－クロロフェニル）［（トリメチルシリル）オキシ］メチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１４０

【化１４６】



ステップ１：２－（４－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン。

２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（２．８１ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を、マイクロ波管内のＤＭＦ（３．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、ＣｕＣｌ（１．６６ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、撹拌しながら９０分間にわたって１８０℃で加熱した。固体を濾過し、残留固体をＤＣＭで洗浄した。濾液を水５０ｍｌに注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．４０ｇ（６１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　７．０７　（ｓ，　１Ｈ），　６．０７　（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　４．０７　－　４．００　（ｍ，　２

Ｈ）。

【０５０３】

ステップ２：ｒａｃ－４－クロロ－５－［（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．４４ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ）を、シリンジを介してＴＨＦ（４０ｍＬ）に滴下添加し、次いで、－７８℃で冷却した。この溶液に、－７８℃で２－（４－クロロ－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（４８９ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、その溶液に、－７８℃で３－クロロベンズアルデヒド（４３３ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応物を－７８℃で１５分間にわたって撹拌した。その溶液を、飽和NH_4Cl溶液６０ｍｌに注ぎ入れ、その混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を、水５ｍｌと３０ｍｌの１％ＨＣｌ含有ＭｅＯＨ中に溶解させた。その混合物を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液３０ｍｌに注ぎ入れ、ＤＣＭ（３０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラム（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４０２ｍｇ（５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｓ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．２５　（ｍ，　３Ｈ），　６．１２　（ｓ，　１Ｈ），　３．８１　－　３．２３　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）。

【０５０４】

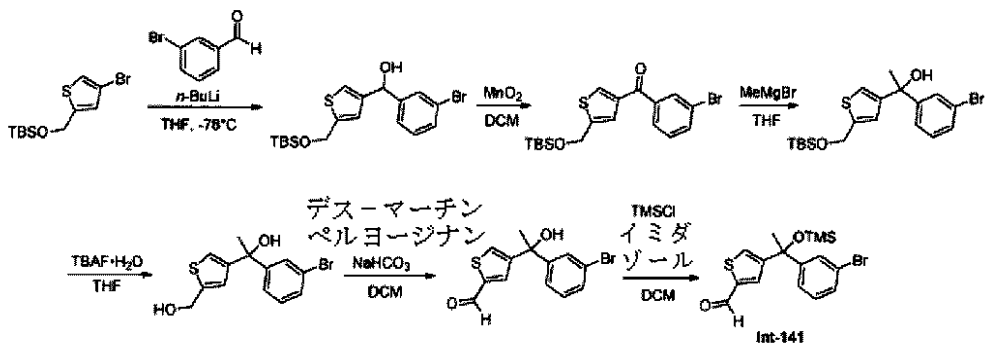
ステップ３：ｒａｃ－４－クロロ－５－｛（３－クロロフェニル）［（トリメチルシリル）オキシ］メチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－４－クロロ－５－［（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド（０．４２ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２５．０ｍＬ）溶液に、ＴＭＳＣｌ（０．２４ｍＬ、１．９１ｍｍｏｌ）を、続いて、１Ｈ－イミダゾール（０．２０ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応混合物を室温で飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２９６ｍｇ（５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．６８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　（ｓ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１８　（ｍ，　１Ｈ），　７．１７　－　７．０６　（ｍ，　２Ｈ），　５．８９　（ｓ，　１Ｈ），　－０．０１　（ｓ，　９Ｈ）。

【０５０５】

実施例８１：ｒａｃ－４－｛１－（３－ブロモフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１４１

【化１４７】



ステップ１：ｒａｃ－（３－ブロモフェニル）［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル

）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］メタノール。
マグネシウム旋削物（３７０ｍｇ、１５．２ｍｍｏｌ）を１００ｍＬ丸底フラスコ内で秤量し、反応容器をアルゴンでパージし、続いて、ＴＨＦ（８．０ｍＬ）を添加した。別の底フラスコに、［（（４－ブロモチオフェン－２－イル）メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．１７ｇ、３．８１ｍｍｏｌ）を装入し、その基質をＴＨＦ（８．０ｍＬ）中に溶解させた。この溶液のアリコット（０．１ｍＬ）を、マグネシウム懸濁液中に添加し、その混合物をヒートガンで加熱した。残りの溶液を、マグネシウム懸濁液に滴下添加し、その混合物を２時間にわたって撹拌した。生じたこの混合物を、氷浴で０℃に冷却した。グリニャール試薬溶液に、０℃で３－ブロモベンズアルデヒド（７０４ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４０．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、その混合物を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．２８ｇ（８２％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５６ （ｓ，１Ｈ），７．４１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１ （ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８ （ｓ，１Ｈ），６．７７ （ｓ，１Ｈ），５．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ３．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０ （ｓ，２Ｈ），２．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），０．９１ （ｓ，９Ｈ），０．０８ （ｓ，６Ｈ）。

【０５０６】
ステップ２：（３－ブロモフェニル）［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］メタノン。
ｒａｃ－（３－ブロモフェニル）［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］メタノール（９３４ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液に、MnO_2（１．９６ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で１９時間にわたって撹拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物８８１ｍｇ（９５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９５ （ｓ，１Ｈ），７．８２ （ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３ － ７．６６ （ｍ，１Ｈ），７．４０ － ７．３２ （ｍ，２Ｈ），４．９２ － ４．８６ （ｍ，２Ｈ），０．９４ （ｓ，９Ｈ），０．１３ （ｓ，６Ｈ）。

【０５０７】
ステップ３：ｒａｃ－１－（３－ブロモフェニル）－１－［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］エタノール。
丸底フラスコに、３－ブロモフェニル）［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］メタノン（１２５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を装入し、内容物をＴＨＦ（２．８ｍＬ）中に溶解させた。その溶液を０℃に冷却し、３．０Ｍの臭化メチルマグネシウム含有Et_2O（０．２０ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下添加した。次いで、反応物を０℃で１時間にわたって撹拌した。その混合物に、３．０Ｍの臭化メチルマグネシウム含有Et_2O（１．５ｍＬ、４．５８ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。さらに精製することはなかった（推定収率１００％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６１ （ｄ，Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ

），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７７（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）。

【０５０８】

ステップ４：ｒａｃ－１－（３－ブロモフェニル）－１－［５－（ヒドロキシメチル）－３－チエニル］エタノール。

ｒａｃ－１－（３－ブロモフェニル）－１－［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］エタノール（０．９２ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３０．０ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ水和物（１．２０ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を室温で３時間にわたって撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物６７６ｍｇ（１００％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．６２（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．６７（ｂｒ ｓ，２Ｈ）。

【０５０９】

ステップ５：ｒａｃ－４－［１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

丸底フラスコに、ｒａｃ－１－（３－ブロモフェニル）－１－［５－（ヒドロキシメチル）－３－チエニル］エタノール（６７６ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を装入し、内容物をＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、ＮａＨＣＯ$_3$（５４４ｍｇ、６．４８ｍｍｏｌ）を、続いて、デス－マーチンペルヨージナン（１．１０ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。次いで、反応物を飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３９６ｍｇ（５９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３１３．１（Ｍ＋１）。

【０５１０】

ステップ６：ｒａｃ－４－｛１－（３－ブロモフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド。

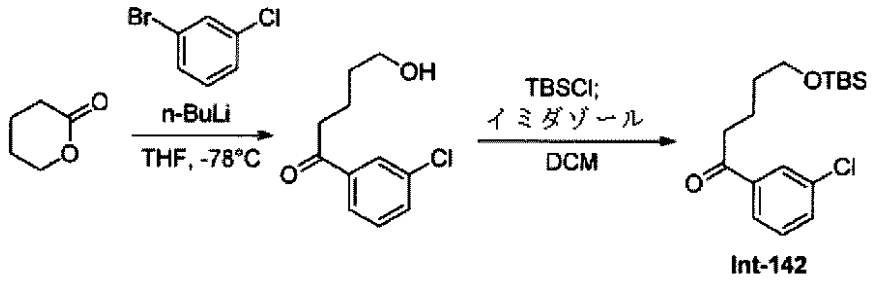
ｒａｃ－４－［１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド（３９６ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（２６０ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）を、続いて、ＴＭＳＣｌ（０．２４ｍＬ、１．９１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を３時間にわたって撹拌した。反応混合物を室温で飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３３４ｍｇ（６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．８２（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｓ，３

Ｈ），　０．０３　（ｓ，　９Ｈ）。

【０５１１】

実施例８２：５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（３－クロロフェニル）ペンタン－１－オン。Ｉｎｔ－１４２

【化１４８】



Int-142

ステップ１：１－（３－クロロフェニル）－５－ヒドロキシペンタン－１－オン。

１００ｍＬ二つ口丸底フラスコに、３－クロロブロモベンゼン（３ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を装入し、次いで、フラスコをアルゴンでパージした。内容物をＴＨＦ（５０ｍＬ）中に溶解させ、その溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１２．３ｍＬ、３０．７ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３０分間にわたって同じ温度で撹拌した。その混合物に、－７８℃でδ－バレロラクトン（２．３７ｍＬ、２５．５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、反応物を１５分間にわたって撹拌し、続いて、室温で３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（１５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５．０ｇ（９０％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．００　（ｔ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．８５　－　１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．６７　－　１．６２　（ｍ，　２Ｈ）。

【０５１２】

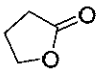
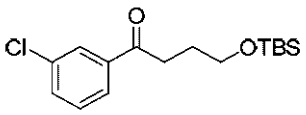
ステップ２：５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（３－クロロフェニル）ペンタン－１－オン。

２５０ｍＬ丸底フラスコに、１－（３－クロロフェニル）－５－ヒドロキシペンタン－１－オン（５．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）を装入し、次いで、そのフラスコをアルゴンでパージした。内容物をＤＣＭ（１００ｍＬ）中に溶解させ、次いで、１Ｈ－イミダゾール（２．４５ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、ＴＢＳＣｌ（４．７０ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）を室温で１時間にわたって添加した。反応物を水（１５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７．０ｇ（９０％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．８６　－　１．７４　（ｍ，　２Ｈ），　１．６５　－　１．５３　（ｍ，　３Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　０．０５　（ｓ，　６Ｈ）。

【０５１３】
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：
【表３０－１】

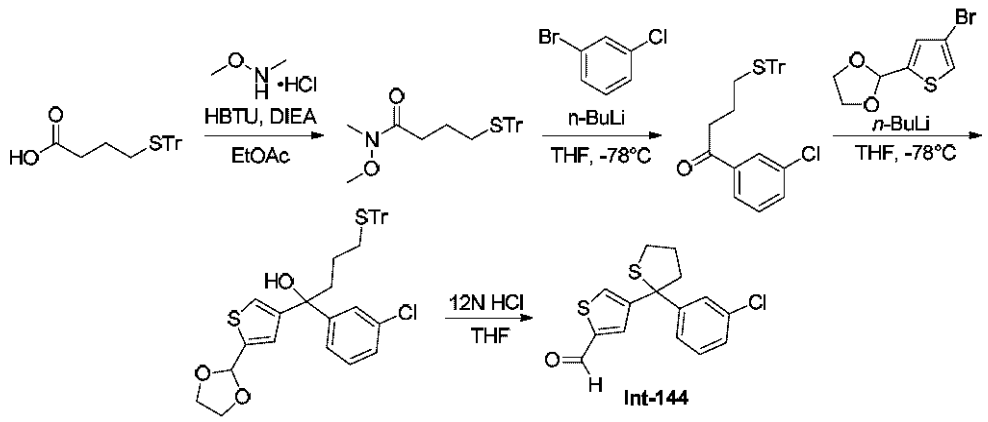
出発物質	化合物名称／番号	特性決定データ

【表３０－２】

	 Ｉｎｔ－１４３	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９３ （ｔ，Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ － ７．４９ （ｍ，１Ｈ），７．３９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．７０ （ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．０３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．９４ （ｐ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，２Ｈ），０．８８ （ｓ，９Ｈ），０．０４ （ｓ，６Ｈ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ

【０５１４】
実施例８３：ｒａｃ－２－（３－クロロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビチオフェン－５’－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１４４

【化１４９】



ステップ１：Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（トリチルスルファニル）ブタンアミド。

４－（トリチルスルファニル）ブタン酸（５．９１ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（２．０６ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（９６．４ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１．４ｍＬ、６５．２ｍｍｏｌ）及びＯ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（６．７６ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。反応物を水５０ｍＬ／ブライン５０ｍＬとＥｔＯＡｃ２５０ｍＬに分液した。有機層を分離し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３×１１０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物７．４３ｇを黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， ５Ｈ），７．３６ － ７．１８ （ｍ， １０Ｈ），３．６５ （ｓ， ３Ｈ），３．１５ （ｓ， ３Ｈ），２．４０ （ｍ， ２Ｈ），２．２５ （ｔ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ２Ｈ），１．７４ （ｐ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４２８．１ （Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ）

【０５１５】

ステップ２：１－（３－クロロフェニル）－４－（トリチルスルファニル）ブタン－１－オン。

Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－４－（トリチルスルファニル）ブタンアミド（６．９３ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３６．２ｍＬ）溶液に、０℃、アルゴン下で、０．５Ｍの３－クロロフェニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（３３．４ｍＬ、１６．７ｍｍｏｌ）を添加した。生じた反応混合物を０℃で１５分間にわたって撹拌した。次いで、冷浴を取り外し、反応物を室温で６０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌの添加でクエンチした。その混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～６％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５．０３ｇ（８０％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．８５ （ｔ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ， １Ｈ），７．７８ － ７．７３ （ｍ， １Ｈ），７．５４ － ７．５０ （ｍ， １Ｈ），７．４４ － ７．３６ （ｍ， ７Ｈ），７．３０ － ７．２３ （ｍ， １０Ｈ，ＣＤＣｌ３と重複），７．２３ － ７．１７ （ｍ， ３Ｈ），２．８７ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， ２Ｈ），２．３０ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ），１．８０ （ｐ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４７９．１ （Ｍ＋１＋Ｎａ）

【０５１６】

ステップ３：ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－４－（トリチルスルファニル）ブタン－１－オール。

隔膜、撹拌棒、及びアルゴンバルーンを有する三方コック備えた、オーブン乾燥させた５００ｍＬ三つ口フラスコをアルゴンでパージした。そのフラスコ内にＴＨＦ（５５．６ｍＬ）を添加し、ドライアイス／アセトン浴で－７８℃にて冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（５．３４ｍＬ、１３．３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３分間にわたって撹拌した。その混合物に、速い一定流によって、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（３．１４ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２２．５ｍＬ）溶液を添加し、３分間にわたって－７８℃で撹拌した。そのオレンジ色の混合物に、－７８℃で１－（３－クロロフェニル）－４－（トリチルスルファニル）ブタン－１－オン（５．０８ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、生じたオレンジ色の溶液を１０分間にわたって撹拌した。反応物を水（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４．０１ｇを黄色の泡として得た（他の異性体１５％が存在、全体収率５０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４１ － ７．３３ （ｍ， ６Ｈ）， ７．２９ － ７．２２ （ｍ， １３Ｈ，ＣＤＣｌ３と重複）， ７．２２ － ７．１６ （ｍ， ５Ｈ）， ７．１１ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．９５ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ， １Ｈ），５．９７ （ｓ， １Ｈ），４．１６ － ４．０５ （ｍ， ２Ｈ），４．０３ － ３．９４ （ｍ， ２Ｈ），２．２０ － ２．１３ （ｍ， ２Ｈ），２．１１ － ２．０５ （ｍ， ２Ｈ），１．４８ － １．３５ （ｍ， １Ｈ），１．２０ （ｍ， １Ｈ）。

【０５１７】

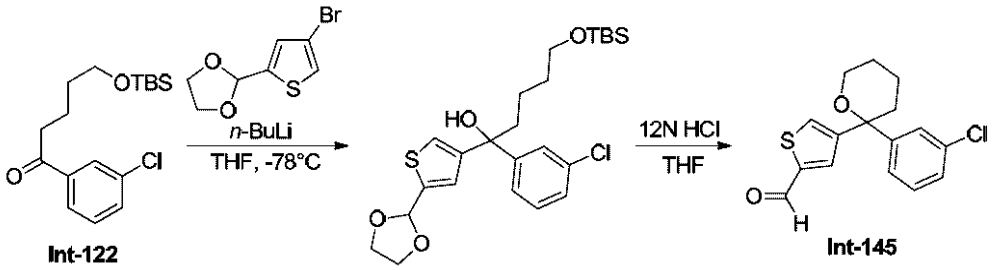
ステップ４：ｒａｃ－２－（３－クロロフェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビチオフェン－５’－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－４－（トリチルスルファニル）ブタン－１－オール（４．０１ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（９．５７ｍＬ、１２４ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、生じた橙赤色の溶液を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$５０ｍＬでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$（２×５０ｍＬ）で洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で逆洗した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。赤色の粗製顆粒油をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．６１ｇ（７３％）をオレンジ色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８２ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３ － ７．６０ （ｍ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９ － ７．４６ （ｍ，１Ｈ），７．３２ － ７．２８ （ｍ，１Ｈ），７．２５ － ７．２２ （ｍ，２Ｈ），３．１５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．６６ － ２．５８ （ｍ，２Ｈ），２．１４ － ２．０４ （ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３０９．０ （Ｍ＋Ｈ）。

【０５１８】

実施例８４：ｒａｃ－４－［２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１４５

【化１５０】



ステップ１：ｒａｃ－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ペンタン－１－オール。

２５０ｍＬ二つ口丸底フラスコに、ＴＨＦ（１２５ｍＬ）を装入し、次いで、そのフラスコをアルゴンでパージし、－７８℃で冷却した。そのＴＨＦに、シリンジを介して２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（４．６８ｍＬ、１１．７ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。－７８℃で２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（２．３８ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。その溶液を－７８℃で３０分間にわたって撹拌した。その溶液に、－７８℃でＩｎｔ－１４２（２．５５ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）を一度に添加し、３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３．１ｇ（８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４４（ｓ，１Ｈ），７．２４ － ７．１５（ｍ，４Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．９９（ｓ，１Ｈ），４．１３ － ４．０８（ｍ，３Ｈ），４．０２ － ３．９４（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．５７ － １．４６（ｍ，２Ｈ），１．４５ － １．３２（ｍ，１Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．０１（ｓ，６Ｈ）。

【０５１９】

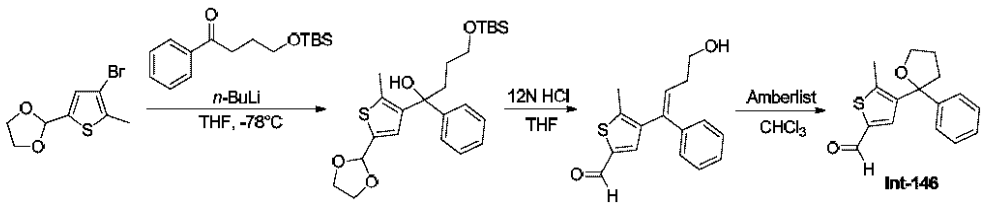
ステップ２：ｒａｃ－４－［２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ペンタン－１－オール（５３３ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４．０ｍＬ）の溶液に、１２ＭのＨＣｌ（１２．０ｍＬ）を添加し、反応混合物を６８℃で加熱した。２時間後に、反応混合物を室温にし、Na_2CO_4（９．７５ｇ）含有水１００ｍＬの溶液に注ぎ入れた。水層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮し、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２３３ｍｇ（６９％）を油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８４（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．２７ － ７．１８（ｍ，３Ｈ），３．８０ － ３．６３（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．７９ － １．６９（ｍ，２Ｈ），１．６８ － １．５９（ｍ，２Ｈ）。

【０５２０】

実施例８５：ｒａｃ－５－メチル－４－（２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１４６

【化１５１】



ステップ１：ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１－フェニルブタン－１－オール。

丸底フラスコに、ＴＨＦ（１２．０ｍＬ）及び２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．８７ｍＬ、４．６７ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を－７８℃で冷却し、２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（１．０７ｇ、４．３１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．０ｍＬ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって撹拌した。次いで、シリンジを介して４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－フェニルブタン－１－オン（１．００ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．０ｍＬ）を迅速に添加し、その混合物を－７８℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．２７ｇ（７９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．３８ － ７．３３ （ｍ，２Ｈ），７．３０ － ７．２４ （ｍ，２Ｈ），７．２２ － ７．１６ （ｍ，１Ｈ），７．１４ （ｓ，１Ｈ），５．９９ （ｓ，１Ｈ），４．１７ － ４．０８ （ｍ，２Ｈ），４．０５ － ３．９６ （ｍ，２Ｈ），３．６７ － ３．５９ （ｍ，２Ｈ），３．４２ （ｓ，１Ｈ），２．４３ － ２．３２ （ｍ，１Ｈ），２．３２ － ２．２０ （ｍ，１Ｈ），２．１７ （ｓ，３Ｈ），１．６５ － １．５２ （ｍ，２Ｈ），０．８９ （ｓ，９Ｈ），０．０５ （ｓ，３Ｈ），０．０４ （ｓ，３Ｈ）。

【０５２１】

ステップ２：ｒａｃ－４－［（１Ｚ）－４－ヒドロキシ－１－フェニルブタ－１－エン－１－イル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

丸底フラスコに、ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１－フェニルブタン－１－オール（１．２７ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．０ｍＬ）を添加した。１２ＭのＨＣｌ含有水（２．０ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を添加し、その溶液を１時間にわたって加熱還流させた。次いで、反応物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。精製せずに、粗製標題化合物を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ２７３．３ （Ｍ＋Ｈ）

【０５２２】

ステップ３：ｒａｃ－５－メチル－４－（２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

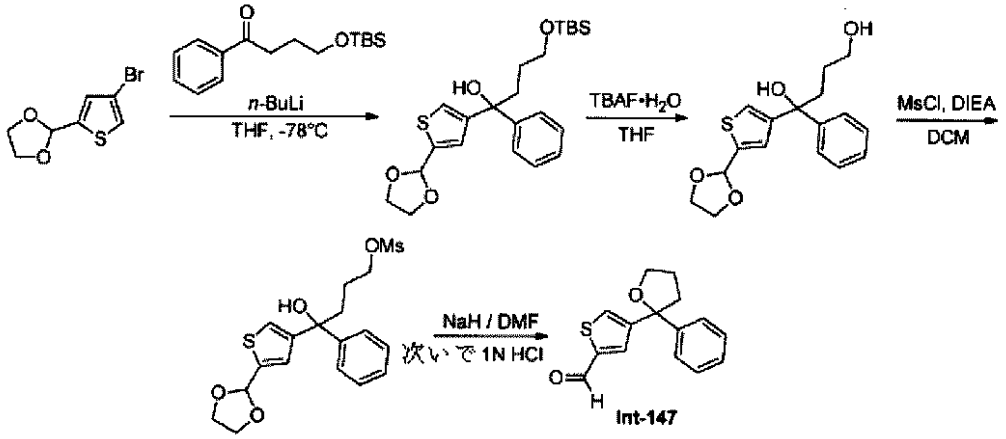
ｒａｃ－４－［（１Ｚ）－４－ヒドロキシ－１－フェニルブタ－１－エン－１－イル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド（７７３ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）をクロロホルム（２０．０ｍＬ）中に溶解させ、Ａｍｂｅｒｌｙｓｔ １５イオン交換樹脂（２ｇ）を添加し、その混合物を７時間にわたって５０℃に加熱した。次いで、反応物を濾過して、樹脂を除去し、ＤＣＭですすぎ、濃縮乾固した。生成物の分解を回避するために、出発物質が完全に消費される前に、反応を停止させた。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題

化合物２６１ｍｇ（２ステップで３４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２７　（ｍ，　４Ｈ），　７．２６　－　７．１９　（ｍ，　１Ｈ），　４．１４　－　４．０６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０３　－　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．３５　（ｓ，　３Ｈ），　２．０６　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ）。

【０５２３】

実施例８６：ｒａｃ－４－（２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１４７

【化１５２】



ステップ１：ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－フェニルブタン－１－オール。

丸底フラスコに、ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）及び２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（３．５７ｍＬ、８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を－７８℃で冷却し、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（１．９４ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって撹拌した。次いで、シリンジを介して４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－フェニルブタン－１－オン（１．９１ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を迅速に添加し、その混合物を－７８℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２．５７ｇ（８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４６　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　－　７．１８　（ｍ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．００　（ｓ，　１Ｈ），　４．１６　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　－　３．９４　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｓ，　１Ｈ），　３．６７　－　３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　２．４３　－　２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　１．６２　－　１．５２　（ｍ，　２Ｈ），　０．９０　（ｓ，　９Ｈ），　０．０５　（ｓ，　６Ｈ）。

【０５２４】

ステップ２：ｒａｃ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－フェニルブタン－１，４－ジオール。

ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－フェニルブタン－１－オール（２

．５６ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５０．０ｍＬ）に、室温でＴＢＡＦ水和物（１．９８ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物に水を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．６８ｇ（８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４５　－　７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　－　７．２０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０６　（ｓ，　１Ｈ），　５．９９　（ｓ，　１Ｈ），　４．１５　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　－　３．９４　（ｍ，　２Ｈ），　３．６９　－　３．６２　（ｍ，　２Ｈ），　３．１３　（ｓ，　１Ｈ），　２．４３　－　２．３０　（ｍ，　２Ｈ），　１．７１　（ｓ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．４９　（ｍ，　２Ｈ）。

【０５２５】

ステップ３：ｒａｃ－４－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－４－ヒドロキシ－４－フェニルブチルメタンスルホナート。

０℃に冷却したｒａｃ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－フェニルブタン－１，４－ジオール（０．６９ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５６ｍＬ、３．２１ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化メタンスルホニル（１８２ｕＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。さらに精製せずに、粗製標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３９９．２　（Ｍ＋Ｈ）

【０５２６】

ステップ４：ｒａｃ－４－（２－フェニルテトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

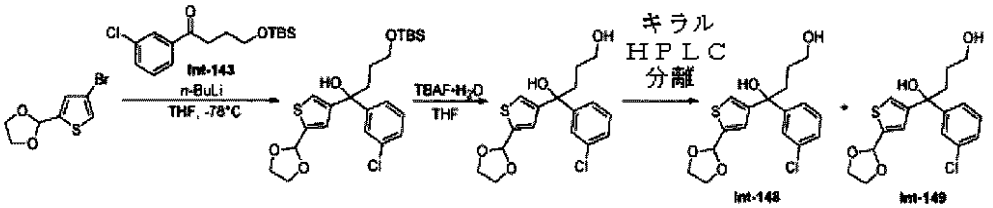
ｒａｃ－４－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－４－ヒドロキシ－４－フェニルブチルメタンスルホナート（８５３ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）及びＤＭＦ（５．０ｍＬ）の溶液に、６０％ＮａＨ含有鉱油（１２８ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗製生成物をアセトン（１５．０ｍＬ）中に溶解させ、その溶液に、室温で水（７．０ｍＬ）を、続いて、１．０ＭのＨＣｌ（０．６ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、生じた溶液を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４１４ｍｇ（７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７　－　７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　４．１２　－　４．０１　（ｍ，　２Ｈ），　２．５６　－　２．４９　（ｍ，　２Ｈ），　２．０９　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ）。

【０５２７】

実施例８７：（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオールまたは１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール（ピーク１）　Ｉｎｔ－１４８、及び（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－

１，４－ジオールまたは（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール（ピーク２）　Ｉｎｔ－１４９

【化１５３】



ステップ１：ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１－オール。

ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）を、アルゴン雰囲気下で２５０ｍＬ二つ口フラスコに添加し、－７８℃で冷却した。そのＴＨＦに、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．９２ｍＬ、４．７９ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物に、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（１．１３ｇ、４．７９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（８．０ｍＬ）溶液を迅速に滴下添加し、その混合物を３分間にわたって－７８℃で撹拌した。その混合物に、－７８℃でＩｎｔ－１４３（１．２５ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）溶液を滴下添加し、反応物を１０分間にわたって撹拌した。反応物を、水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物（７１％）１．４４ｇを無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．４６　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．２９　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　－　７．２１　（ｍ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９２　（ｓ，　１Ｈ），　５．７３　（ｓ，　１Ｈ），　４．０２　－　３．９３　（ｍ，　２Ｈ），　３．９３　－　３．８４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５２　（ｔｔ，　Ｊ　＝　１０．０，　５．１　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２２　－　２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．５３　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．３２　－　１．１９　（ｍ，　１Ｈ），　０．８３　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０２　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０３　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５２８】

ステップ２：ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール。

ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１－オール（１．４３ｇ、２．８０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４０．０ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ一水和物（９４１ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１５分間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、次いで、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物９３５ｍｇ（８９％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．４８　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２９　（ｍ，　２Ｈ），　７．２４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　６．７，　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９２　（ｓ，　１Ｈ），　５．７４　（ｓ，　１Ｈ），　４．４０　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２

Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｔｑ，Ｊ＝１３．９，６．９，５．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１４（ｍ，１Ｈ）。

【０５２９】

ステップ３：（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール及び（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール。

ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオールを、キラルＨＰＬＣ（キラルカラムＩＢ４．６×５０ｍｍ、７０／１０／２０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、１．３ｍＬ／分）によって鏡像異性体に分離して、ピーク１：３８１ｍｇ（４１％）＞９８％ｅｅ及びピーク２：３９８ｍｇ（４３％）＞９８％ｅｅを得た。

【０５３０】

ピーク１：（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオールまたは（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４８－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄｔ，Ｊ＝６．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），５．７３（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｔｑ，Ｊ＝１３．８，６．８，５．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１６（ｍ，１Ｈ）。

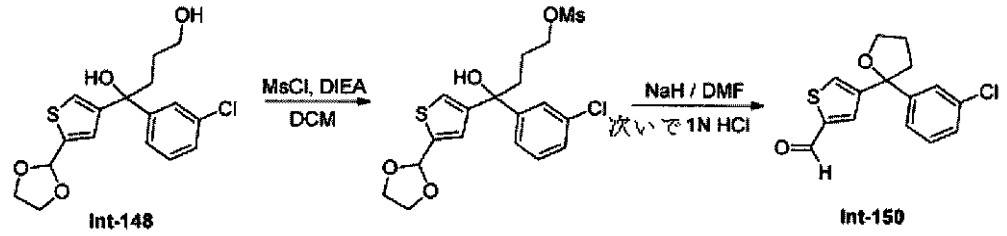
【０５３１】

ピーク２：（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオールまたは（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４８－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄｔ，Ｊ＝６．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），５．７３（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｔｑ，Ｊ＝１３．７，６．８，５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１５（ｍ，１Ｈ）。

【０５３２】

実施例８８：４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒドまたは４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１５０

【化１５４】



ステップ１：（４Ｓ）－４－（３－クロロフェニル）－４－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－４－ヒドロキシブチルメタンスルホナートまたは（４Ｒ）－４－（３－クロロフェニル）－４－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－４－ヒドロキシブチルメタンスルホナート（ピーク１）。

（１Ｓまたは１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］ブタン－１，４－ジオール（Ｉｎｔ－１４８、３７５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）（ピーク１）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２８ｍＬ、１．５９ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化メタンスルホニル（０．０９ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、３分間にわたって５％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭで、次いで、１５分かけて２０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭへと勾配させて溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物３７２ｍｇ（８１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＡＡ）：ｍ／ｚ＝４３３．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３３】

ステップ２：４－［（２Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒドまたは４－［（２Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）テトラヒドロフラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

（４Ｓまたは４Ｒ）－４－（３－クロロフェニル）－４－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－４－ヒドロキシブチルメタンスルホナート（３６８ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５．５ｍＬ）溶液に、６０％ＮａＨ含有鉱油（５１．０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をアセトン（６．０ｍＬ、８１．７ｍｍｏｌ）中に溶解させた。その溶液に、室温で水（３．０ｍＬ）を、続いて、１．０ＭのＨＣｌ含有水（０．３０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１２８ｍｇ（５１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ９．８５ （ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１ （ｔ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０ （ｔ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２ （ｄｔ，Ｊ ＝ ７．７，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７ （ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３ － ７．２８ （ｍ，１Ｈ），４．００ － ３．９３ （ｍ，２Ｈ），２．７０ － ２．６１ （ｍ，１Ｈ），２．４０ （ｄｔ，Ｊ ＝ １２．６，７．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．９８ － １．８２ （ｍ，２Ｈ）。

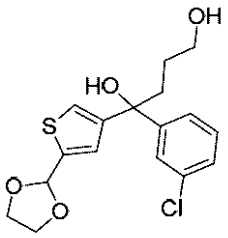
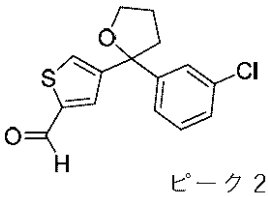
【０５３４】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表３１－１】

出発物質	化合物名称／番号	特性決定データ

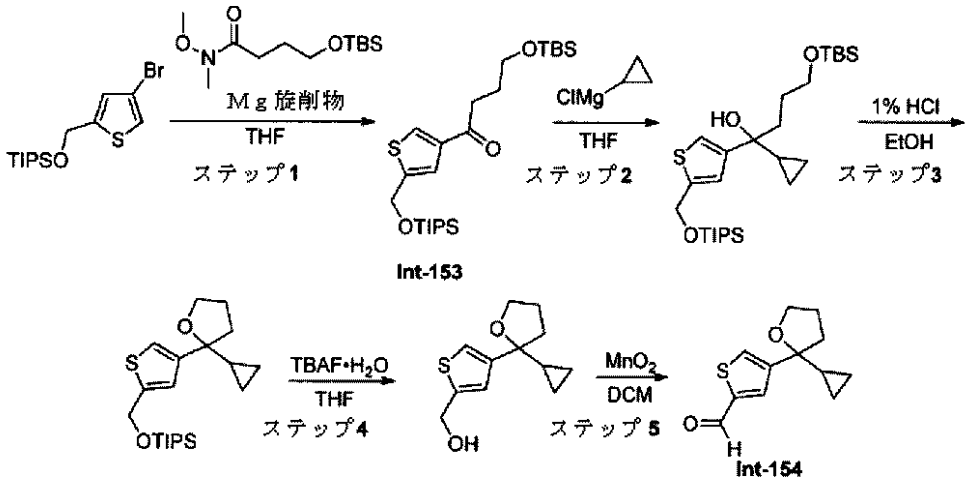
【表３１－２】

 Ｉｎｔ－１５１	 ピーク２ Ｉｎｔ－１５２	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ９．８５（ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｔ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｔ，Ｊ ＝ ７．７，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｄｔ，Ｊ ＝ １２．６，７．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．８２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＡＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２９３．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０５３５】

実施例８９：４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オン　Ｉｎｔ－１５３、及びｒａｃ－４－（２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１５４

【化１５５】



ステップ１：４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オン。

凝縮器を備えた丸底フラスコに、マグネシウム旋削物（２０４ｍｇ、８．３９ｍｍｏｌ）を装入し、アルゴンでパージした。その反応容器に、室温でＴＨＦ（１．７０ｍＬ）を、続いて、１，２－ジブロモエタン（３０．１ｕＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、Ｍｇ金属から小さな泡が絶えず観察されるまで、その混合物をヒートガンで複数回加熱した。小さな泡が観察された後に、［（４－ブロモ－２－チエニル）メトキシ］（トリイソプロピル）シラン（２．４４ｇ、６．９９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１２．２ｍＬ）をマグネシウム懸濁液に添加し、その混合物を４時間にわたって４０℃で撹拌した。このグリニャール溶液を室温に冷却し、次の反応まで保持した。

【０５３６】

４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルブタンアミド（１．３３ｇ、５．０８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３０．０ｍＬ）溶液に、０℃で上記グリニャール溶液（１３．０ｍＬ、６．１０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって室温で撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．７９ｇ（７５％）を薄茶色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．３２ （ｓ， １Ｈ），４．９４ （ｓ， ２Ｈ），３．６８ （ｔ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ），２．９３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ２Ｈ），１．９８ － １．８７ （ｍ， ２Ｈ），１．２３ － １．０２ （ｍ， ２１Ｈ），０．８９ （ｓ， ９Ｈ），０．０４ （ｓ， ６Ｈ）。

【０５３７】

ステップ２：ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－シクロプロピル－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オール。

４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オン（２０２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．８ｍＬ）溶液に、０℃で０．５Ｍのシクロプロピルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（２．４１ｍＬ、１．２１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を室温に加温した。１時間後に、反応物を飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０

～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１８６ｍｇ（８４％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．０１　（ｓ，　１Ｈ），　６．８０　（ｓ，　１Ｈ），　４．８８　（ｓ，　２Ｈ），　３．６４　－　３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　２．７９　（ｓ，　１Ｈ），　２．０４　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１．１８　－　０．９７　（ｍ，　２２Ｈ），　０．８５　（ｓ，　９Ｈ），　０．４３　－　０．３３　（ｍ，　２Ｈ），　０．３４　－　０．２４　（ｍ，　２Ｈ），　０．０４　（ｓ，　６Ｈ）。

【０５３８】

ステップ３：ｒａｃ－｛［４－（２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル）－２－チエニル］メトキシ｝（トリイソプロピル）シラン。

ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－シクロプロピル－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オール（１８６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（３．１ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（３．１１ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、真空中で濃縮して、ＥｔＯＨを除去した。残渣に水を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１０３ｍｇ（７５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．１３　（ｓ，　１Ｈ），　６．９３　（ｓ，　１Ｈ），　４．９０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．１８　－　２．０４　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），　１．８１　－　１．６６　（ｍ，　１Ｈ），　１．３０　－　０．９５　（ｍ，　２２Ｈ），　０．４３　－　０．２２　（ｍ，　４Ｈ）。

【０５３９】

ステップ４：ｒａｃ－［４－（２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル）－２－チエニル］メタノール。

ｒａｃ－｛［４－（２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル）－２－チエニル］メトキシ｝（トリイソプロピル）シラン（９９．９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．４６ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ水和物（８８．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５４．５ｍｇ（９３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．０９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　４．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９６　－　３．８５　（ｍ，　２Ｈ），　２．２３　－　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１　－　１．８１　（ｍ，　３Ｈ），　１．７４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２７　－　１．１９　（ｍ，　１Ｈ），　０．５０　－　０．３５　（ｍ，　４Ｈ）。

【０５４０】

ステップ５：ｒａｃ－４－（２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

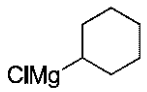
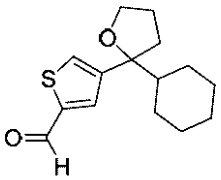
ｒａｃ－［４－（２－シクロプロピルテトラヒドロフラン－２－イル）－２－チエニル］メタノール（５４．５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（９．０ｍＬ）溶液に、室温でMn_2O（２１１ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５３．３ｍｇ（９８％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７

４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），３．９９－３．８４（ｍ，２Ｈ），２．２３－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．３５（ｍ，４Ｈ）。

【０５４１】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の方法と同様の方法を使用し、列挙されている出発物質から開始して調製した。

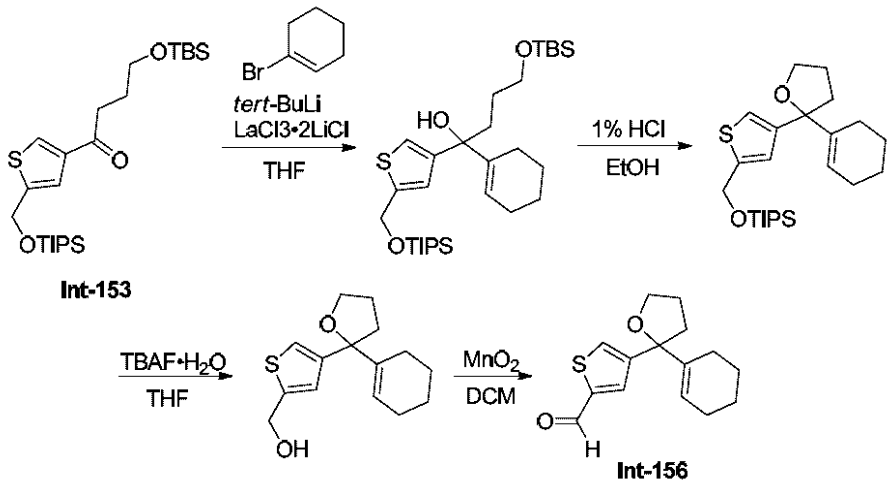
【表３２－１】

ステップ２のグリニャール試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－１５５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８９（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．５，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，８．０，４．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．５１（ｍ，５Ｈ），１．３４－１．１１（ｍ，３Ｈ），１．０９－０．８５（ｍ，３Ｈ），０．７７（ｑｄ，Ｊ＝１２．７，３．４ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０５４２】

実施例９０：ｒａｃ－４－［２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１５６

【化１５６】



ステップ１：ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オール。

１－ブロモ－１－シクロヘキセン（８８０ｕＬ、７．８５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、－７８℃で１．７０Ｍのｔｅｒｔ－ＢｕＬｉ含有ペンタン（９．２４ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって同じ温度で撹拌した。別のフラスコに、４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オン（Ｉｎｔ－ｘｘｘ）（６１６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を、続いて、０．６Ｍのランタン（ＩＩＩ）クロリドビス（塩化リチウム）錯体含有ＴＨＦ（１．０９ｍＬ、０．６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間にわたって撹拌した。生じたリチウム化シクロヘキセン溶液を、０℃でそのケトンに添加した。３０分間にわたって室温で撹拌した後に、反応物を飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物６６２ｍｇ（９１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．００ （ｓ，１Ｈ），６．７８ （ｓ，１Ｈ），５．９０ － ５．８４ （ｍ，１Ｈ），４．８４ （ｓ，２Ｈ），３．５９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．８０ （ｓ，１Ｈ），２．０７ － １．９８ （ｍ，４Ｈ），１．９９ － １．８８ （ｍ，２Ｈ），１．８７ － １．７９ （ｍ，２Ｈ），１．５５ － １．４４ （ｍ，４Ｈ），１．１７ － ０．９３ （ｍ，２１Ｈ），０．８４ （ｓ，９Ｈ），０．０５ （ｓ，６Ｈ）。

【０５４３】

ステップ２：ｒａｃ－（｛４－［２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝メトキシ）（トリイソプロピル）シラン。

ｒａｃ－４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）ブタン－１－オール（６６２ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（１０．３ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（１０．３ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、真空中で濃縮して、ＥｔＯＨを除去した。残渣に水を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２９１ｍｇ（５８％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ６．９６ （ｓ

，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．７６－５．７０（ｍ，１Ｈ），４．８８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．１９－０．９８（ｍ，２１Ｈ）。

【０５４４】

ステップ３：ｒａｃ－｛４－［２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝メタノール。

ｒａｃ－（｛４－［２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝メトキシ）（トリイソプロピル）シラン（３３９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１７ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ水和物（２７０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後に、反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１９３ｍｇ（９１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），５．８４－５．７６（ｍ，１Ｈ），４．７９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，４Ｈ）。

【０５４５】

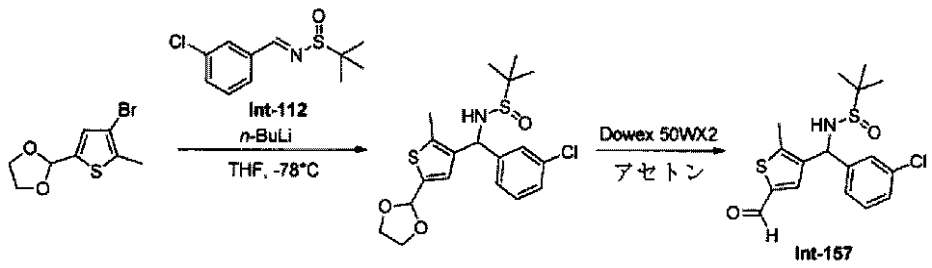
ステップ４：ｒａｃ－４－［２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－｛４－［２－（シクロヘキサ－１－エン－１－イル）テトラヒドロフラン－２－イル］－２－チエニル｝メタノール（１９２ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２６．９ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（６３４ｍｇ、７．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１７６ｍｇ（９２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８９（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，１Ｈ），５．８７－５．７６（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，４Ｈ）。

【０５４６】

実施例９１：ｒａｃ－Ｎ－［（３－クロロフェニル）（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。Ｉｎｔ－１５７

【化１５７】



ステップ１：ｒａｃ－Ｎ－｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（３．１ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（６ｍＬ）溶液を、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（５．９１ｍＬ、１４．８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に滴下添加した。添加が完了した直後に、Ｎ－［（Ｅ）－（３－クロロフェニル）メチレン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液として滴下添加した。生じた混合物を３０分間にわたって－７８℃で撹拌し、次いで、室温付近まで加温した。反応物を水でクエンチし、生じた混合物をＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物（収量３．８ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３９及び７．３３　（それぞれｓ，　それぞれ０．５Ｈ），　７．２９　－　７．２０　（ｍ，　３Ｈ），　６．９５及び６．８９　（それぞれｓ，　それぞれ０．５Ｈ），　５．９６及び５．９３　（それぞれｓ，　それぞれ０．５Ｈ），　５．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　５．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　４．１３　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　－　３．９２　（ｍ，　２Ｈ），　３．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．４９　（ｓ，　０．５Ｈ），　２．４９及び２．４７　（それぞれｓ，　それぞれ１．５Ｈ），　１．２５及び１．２４　（それぞれｓ，　それぞれ４．５Ｈ）。

【０５４７】

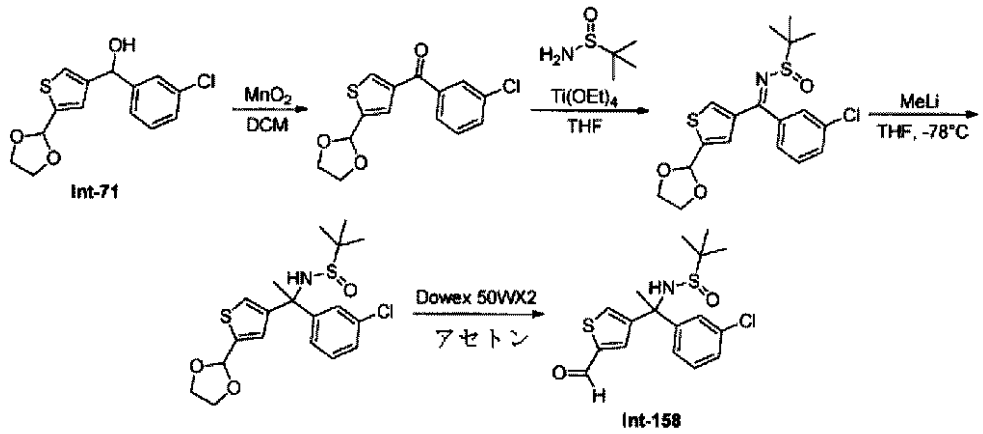
ステップ２：ｒａｃ－Ｎ－［（３－クロロフェニル）（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

Ｄｏｗｅｘ　５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（３．８０ｇ）を、室温でｒａｃ－Ｎ－｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．８０ｇ、９．２０ｍｍｏｌ）含有アセトン（８０ｍＬ）溶液に添加した。反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、粗製物質を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物（収量３．２６ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７９及び９．７７　（それぞれｓ，　それぞれ０．５Ｈ），　７．６５及び７．５７　（それぞれｓ，　それぞれ０．５Ｈ），　７．４２　－　７．３９　（ｍ，　０．５Ｈ），　７．３７　－　７．３４　（ｍ，　０．５Ｈ），　７．３４　－　７．２５　（ｍ，　３Ｈ），　５．６７及び５．６６　（それぞれｓ，　それぞれ０．５Ｈ），　３．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　３．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．５　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　２．５９及び２．５８　（それぞれｓ，　それぞれ１．５Ｈ），　１．２９及び１．２９　（それぞれｓ，　それぞれ４．５Ｈ）。

【０５４８】

実施例９２：ｒａｃ－Ｎ－［１－（３－クロロフェニル）－１－（５－ホルミル－３－チエニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。Ｉｎｔ－１５８

【化１５８】



ステップ１：（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノン。

Ｉｎｔ－７１（１．８ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（５４．５ｍＬ）溶液に、MnO_2（５．８０ｇ、６６．７ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で１４時間にわたって撹拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物１．７ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９３ （ｄ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０ （ｔ，Ｊ ＝ １．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０ （ｄｔ，Ｊ ＝ ７．７，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．６４ － ７．６１ （ｍ，１Ｈ），７．５６ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．０，２．１，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．１１ （ｓ，１Ｈ），４．２０ － ４．１１ （ｍ，２Ｈ），４．１０ － ４．０１ （ｍ，２Ｈ）。

【０５４９】

ステップ２：Ｎ－｛（Ｅ）－（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチレン｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノン（１．７０ｇ、５．７７ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下でＴｉ（ＯＥｔ）$_4$（５．３０ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２３ｍＬ）溶液に添加した。次いで、２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド（１．１０ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）を添加し、その溶液を７４℃で３時間にわたって加熱した。追加の２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド（０．４６ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）を添加し、その溶液を８０℃でさらに５時間にわたって撹拌した。反応物を室温に冷却し、その混合物を、迅速に撹拌しながら等体積のブラインに注ぎ入れた。生じた懸濁液を、ミディアムフリットフィルターで濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、そこで、有機層をブラインで洗浄した。合わせた水層をＥｔＯＡｃ（１×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を白色の固体（収量２．１ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．６３ （ｓ，１Ｈ），７．５５ － ７．２８ （ｍ，５Ｈ），６．０９ （ｓ，１Ｈ），４．２０ － ４．０９ （ｍ，２Ｈ），４．０９ － ４．００ （ｍ，２Ｈ），１．２８ （ｓ，９Ｈ）。

【０５５０】

ステップ３：ｒａｃ－Ｎ－｛１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］エチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

１．６ＭのＭｅＬｉ含有エーテル（４．１２ｍＬ、６．６０ｍｍｏｌ）を、－７８℃でＮ－｛（Ｅ）－（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチレン｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．１０ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に滴下添加し、生じた溶液を４０分間にわたって撹拌した。反応物を０℃に加温した後に、その混合物をエーテルで希釈し、水でクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物２．１ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．４０ － ７．３７ （ｍ， １Ｈ），７．２８ － ７．２２ （ｍ， ３Ｈ），７．２０ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．００ （ｓ，１Ｈ），４．１３ － ４．０８ （ｍ， ２Ｈ），４．０２ － ３．９６ （ｍ， ２Ｈ），３．７４ （ｓ， １Ｈ），２．０６ （ｓ， ３Ｈ），１．２３ （ｓ， ９Ｈ）。

【０５５１】

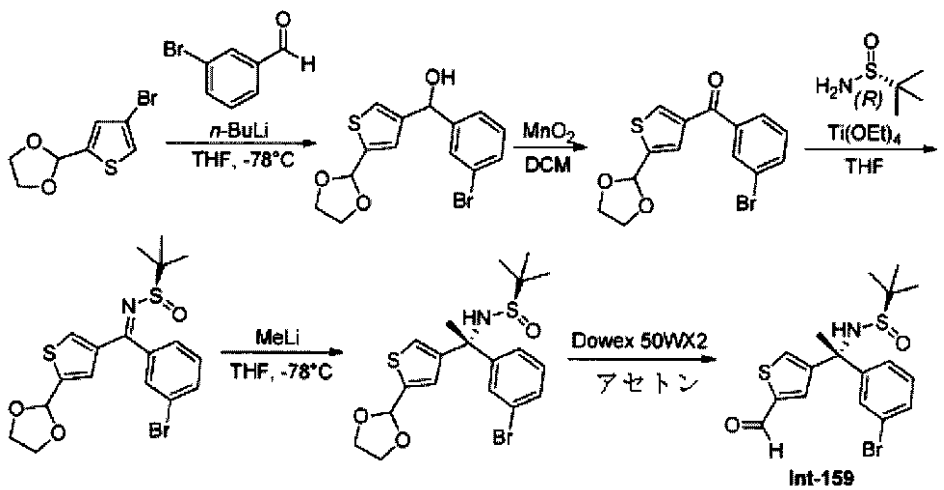
ステップ４：ｒａｃ－Ｎ－［１－（３－クロロフェニル）－１－（５－ホルミル－３－チエニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

Ｄｏｗｅｘ ５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（１．０ｇ）を、室温でｒａｃ－Ｎ－｛１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］エチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．１０ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）含有アセトン（３９ｍＬ）溶液に添加した。反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、濾液を真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲル（４０ｇのＩＳＣＯカラム、ヘキサン、０～７５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、標題化合物１．８ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８７ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２ （ｔ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７ － ７．３５ （ｍ，１Ｈ），７．３４ － ７．２９ （ｍ，２Ｈ），７．２８ － ７．２３ （ｍ，１Ｈ），３．８１ （ｓ，１Ｈ），２．１０ （ｓ，３Ｈ），１．２８ （ｓ，９Ｈ）。

【０５５２】

実施例９３：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝メタノン Ｉｎｔ－１５９

【化１５９】



ステップ１：ｒａｃ－（３－ブロモフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール。

オーブン乾燥させた５００ｍＬ二つ口丸底フラスコに、窒素下でＴＨＦ（２００ｍＬ）を装入し、－７０℃に冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２１．３ｍＬ、５３．２ｍｍｏｌ）溶液を添加した。その冷却溶液に、内部温度を－７０℃未満に維持しながら、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（１０．０ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）を少量ずつ添加した。その混合物を５分間にわたって撹拌した。次いで、３－ブロモベンズアルデヒド（４．９６ｍＬ、４２．５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を一度に迅速に添加した。内部温度が－４５℃に上昇した。生じた混合物を５分間にわたって撹拌した。次いで、飽和$NaHCO_3$を緩徐に添加して、反応物をクエンチした。その溶液を室温に加温し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶離）によって精製して、標題化合物９．２７ｇ（６４％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ３４３．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０５５３】

ステップ２：（３－ブロモフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノン。

５００ｍＬ丸底フラスコに、ｒａｃ－（３－ブロモフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール（９．００ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２００ｍＬ）を装入した。MnO_2（２２．９ｇ、２６４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１８時間にわたって撹拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、ＤＣＭで複数回すすぎ、濾液を濃縮乾固した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配で溶離）によって精製して、標題化合物８．８９ｇ（９９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９８ － ７．９０ （ｍ， ２Ｈ），７．７７ － ７．６８ （ｍ， ２Ｈ），７．６４ － ７．６０ （ｍ， １Ｈ），７．４０ － ７．３３ （ｍ， １Ｈ），６．１１ （ｓ， １Ｈ），４．２０ － ４．１０ （ｍ， ２Ｈ），４．１０ － ４．０１ （ｍ， ２Ｈ）。

【０５５４】

ステップ３：Ｎ－｛（Ｅ）－（３－ブロモフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチレン｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

５００ｍＬ丸底フラスコに、窒素下でＴＨＦ（３０ｍＬ）を装入し、$Ti(OEt)_4$（６．７ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液に、（３－ブロモフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノン（２．５０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を含有する最小量のＴＨＦ溶液を添加した。次に、（Ｒ）－（－）－２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド（１．４３ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を加熱還流させ、１日撹拌した。反応物を室温に冷却し、迅速に撹拌しながら、ブライン２０ｍＬに注ぎ入れた。白色の沈澱物を濾別し、濾液をＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。次いで、合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（０％～６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離）によって精製して、生成物２．６７ｇ（８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．８０ － ７．２７ （ｍ， ６Ｈ），６．０９ （ｓ， １Ｈ），４．１９ － ４．０９ （ｍ， ２Ｈ），４．０９ － ３．９９ （ｍ， ２Ｈ），１．２８ （ｓ， ９Ｈ）。

【０５５５】

ステップ４：Ｎ－｛（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］エチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

１００ｍＬ丸底フラスコに、窒素下でＮ－｛（Ｅ）－（３－ブロモフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチレン｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．６７ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２５．０ｍＬ）を

装入した。その溶液を－７８℃に冷却し、１．６MのＭｅＬｉ含有Et_2O（５．６５ｍＬ、９．０４ｍｍｏｌ）溶液を２０分かけて滴下添加した。生じた溶液を、冷却しながらさらに１０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（０％～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離）によって精製して、標題化合物（８０％ ｄｅ）１．３０ｇ（４７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．５６ － ７．５３ （ｍ，１Ｈ），７．４２ － ７．３７ （ｍ，１Ｈ），７．３３ － ７．２８ （ｍ，１Ｈ），７．２１ － ７．１６ （ｍ，２Ｈ），６．９５ （ｄ，Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．００ （ｓ，１Ｈ），４．１６ － ４．０６ （ｍ，２Ｈ），４．０４ － ３．９６ （ｍ，２Ｈ），３．７４ （ｓ，１Ｈ），２．０６ （ｓ，３Ｈ），１．２３ （ｓ，９Ｈ）。

【０５５６】

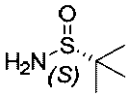
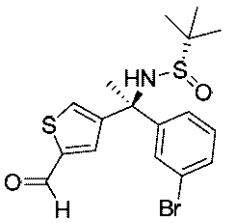
ステップ５：Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－（５－ホルミル－３－チエニル）エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

Ｄｏｗｅｘ ５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（１ｇ）を、室温でＮ－｛（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］エチル｝－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（９９３ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）（８０％ ｄｅ）含有アセトン（２０．０ｍＬ）溶液に添加した。反応物を１時間にわたって撹拌した。次いで、反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、その樹脂をアセトンで洗浄し、濾液を濃縮乾固した。次いで、粗製物質をトルエンと共沸させた。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（０％～８０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶離）によって精製して、標題化合物（８０％ ｄｅ）０．８６５ｇ（９６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８５ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０ － ７．６７ （ｍ，１Ｈ），７．５９ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１ － ７．４８ （ｍ，１Ｈ），７．４６ － ７．４２ （ｍ，１Ｈ），７．３０ － ７．１９ （ｍ，２Ｈ），３．７８ （ｓ，１Ｈ），２．０８ （ｓ，３Ｈ），１．２５ （ｓ，９Ｈ）。

【０５５７】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

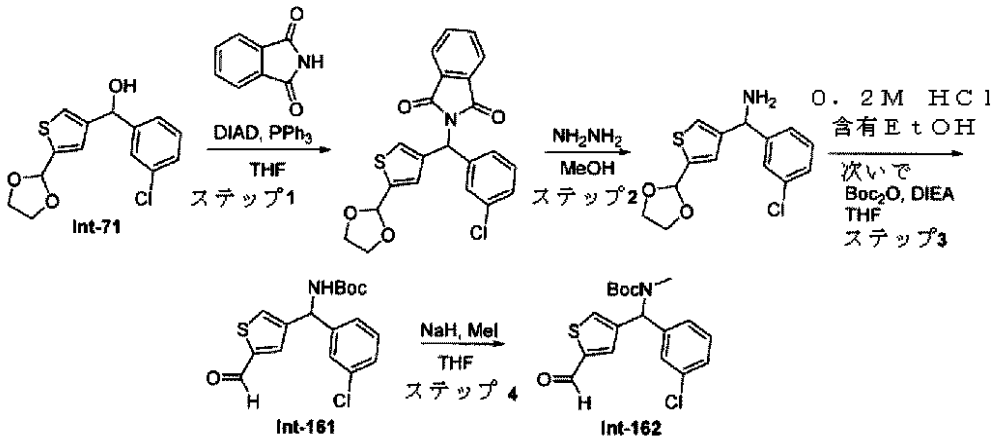
【表３３－１】

ステップ３の試薬	化合物名称／番号	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－１６０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ （ｔ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９ （ｄ，Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０ （ｔ，Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．７，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．１８ （ｍ，２Ｈ），３．７８ （ｓ，１Ｈ），２．０８ （ｓ，３Ｈ），１．２５ （ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ４１６．２ （Ｍ＋Ｈ）

【０５５８】

実施例９４：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル［（３－クロロフェニル）（５－ホルミル－３－チエニル）メチル］カルバマート　Ｉｎｔ－１６１及びｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル［（３－クロロフェニル）｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝メチル］メチルカルバマート。Ｉｎｔ－１６２

【化１６０】



ステップ１：ｒａｃ－２－｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン。

ｒａｃ－（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール（８２７ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、フタルイミド（６５６ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ）及びPPh_3（１．３２ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４０．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、室温でジイソプロピルアゾジカルボキシラート（０．９９ｍＬ、５．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を７０℃で５時間にわたって加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５８６ｍｇ（４９％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．９３ － ７．７９ （ｍ，２Ｈ），７．７８ － ７．７０ （ｍ，２Ｈ），７．３５ （ｍ，１Ｈ），７．２８ （ｄ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．２１ （ｍ，１Ｈ），６．６３ （ｓ，１Ｈ），６．０５ （ｓ，１Ｈ），４．１４ － ４．１１ （ｍ，２Ｈ），４．０４ － ３．９６ （ｍ，２Ｈ）

【０５５９】

ステップ２：ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタンアミン。

ｒａｃ－２－｛（３－クロロフェニル）［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（４３２ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１５．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、ヒドラジン水和物（５０８ｍｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。その混合物を水３０ｍｌに注ぎ入れ、ＤＣＭ（２０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラム（溶離液は０％～１５％のＭｅＯＨ含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物９５．３ｍｇ（３２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．３８ （ｓ，１Ｈ），７．２９ － ７．２０ （ｍ，３Ｈ），７．２０ － ７．１３ （ｄ，１Ｈ），７．０３ （ｄ，１Ｈ），６．０２ （ｓ，１Ｈ），５．１５ （ｓ，１Ｈ），４．２０ － ４．０９ （ｍ，２Ｈ），４．０４ － ３．９６ （ｍ，２Ｈ），１．９３ － １．６７ （ブロード，２Ｈ）。

【０５６０】

ステップ３：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル［（３－クロロフェニル）（５－ホルミル－３－チエニル）メチル］カルバマート。

ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタンアミン（２９７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を０．２ＭのＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（１５．０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）及び水（０．２０ｍＬ、１１ｍｍｏｌ

）の溶液中に溶解させた。反応物を室温で終夜撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．７０ｍＬ、４．０２ｍｍｏｌ）を、続いて、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６５８ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４５℃で２時間にわたって加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２７３ｍｇ（７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｑ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．２９　－　７．２６　（ｍ，　１Ｈ），　７．１８　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　５．９６　（ｓ，　１Ｈ），　５．２４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４４　（ｓ，　９Ｈ）。

【０５６１】

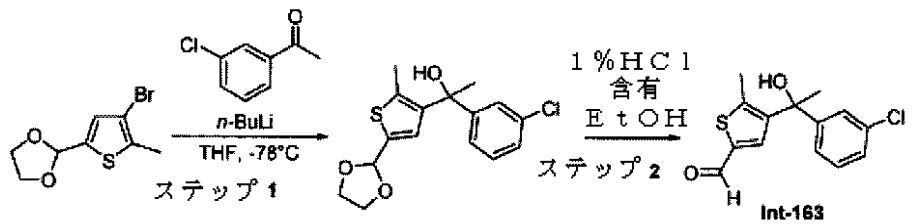
ステップ４：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル［（３－クロロフェニル）（５－ホルミル－３－チエニル）メチル］メチルカルバマート

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル［（３－クロロフェニル）（５－ホルミル－３－チエニル）メチル］カルバマート（１０２ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温で６０％ＮａＨ含有鉱油（２５．０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、ヨウ化メチル（０．１３ｍＬ、２．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で３０分間にわたって加熱した。反応混合物を水３０ｍｌに注ぎ入れ、ＤＣＭ（３０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラム（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５０ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．３２　（ｍ，　２Ｈ），　７．２５　－　７．２２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１６　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　６．６１　（ｓ，　１Ｈ），　２．７３　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５６２】

実施例９５：ｒａｃ－４－［１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－１６３

【化１６１】



ステップ１：ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］エタノール。

１００ｍＬ二つ口丸底フラスコに、ＴＨＦ（３０ｍＬ）を装入し、次いで、そのフラスコをアルゴンでパージし、－７８℃で冷却した。そのＴＨＦに、シリンジを介して２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．６１ｍＬ、６．５２ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。－７８℃で２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（１．３ｇ、５．２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。その溶液を３０分間にわたって－７８℃で撹拌した。その溶液に、－７８℃で３’－クロロアセトフェノン（８０７ｍｇ、５．２２ｍｍｏｌ））を一度に添加し、１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～

５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．３ｇ（７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４１　（ｓ，１Ｈ），　７．２２　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　５．９９　（ｓ，　１Ｈ），　４．１８　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　－　３．９５　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３　（ｓ，　３Ｈ），　１．８６　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５６３】

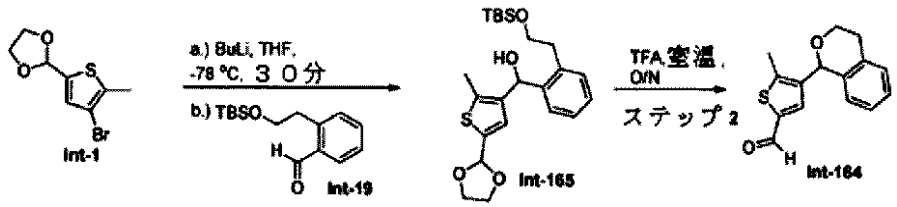
ステップ２：ｒａｃ－４－［１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｒａｃ－１－（３－クロロフェニル）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］エタノール（１．１ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に溶解させ、反応物を室温で２時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５８０ｍｇ（６１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．３６　（ｍ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　（ｔ，Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２０　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　（ｓ，　３Ｈ），　１．９２　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５６４】

実施例９６：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１６４

【化１６２】



ステップ１

反応条件Ａ（実施例９６において示されているとおり）：［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－　２－メチル－３－チエニル］メタノール　Ｉｎｔ－１６５

ブロミドＩｎｔ－１（１．７０ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２６．６ｍＬ、３２８ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却し、次いで、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．９４０ｍＬ、７．３４９ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。次いで、アルデヒドＩｎｔ－１９（１．３９ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１３．３ｍＬ、１６４ｍｍｏｌ）溶液を添加し、反応物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物をブラインの添加によってクエンチし、次いで、室温に加温した。水性混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機溶媒をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯ（８０ｇカラム、溶離液は０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を淡黄色の油（収量１．９６ｇ）として得、これは、冷蔵庫内で週末にかけて放置すると固体化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３０　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２６　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｓ，　１Ｈ），　６．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．０３　（ｓ，　１Ｈ），　４．１９　－　４．１３　（ｍ，　２Ｈ），　４．０６　－　４．００　（ｍ，　２Ｈ），　３

．９６　－　３．８９　（ｍ，　１Ｈ），　３．８７　－　３．７７　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１４．３，　８．４，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．９，　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３７　（ｓ，　３Ｈ），　０．８６　（ｓ，　９Ｈ），　－０．００　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０１　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５６５】

ステップ２：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

１００ｍＬ丸底フラスコに、室温で［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール（１．９６ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（６．６０ｍＬ、８５．７ｍｍｏｌ）を装入した。生じた紫色の溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（約５０ｍＬ）に慎重に注ぎ入れた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯ（４０ｇカラム、溶離液は０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を淡茶色の油（収量１．０３ｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７３　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．１８　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　６．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８６　（ｓ，　１Ｈ），　４．２１　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１１．３，　５．５，　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１１．４，　９．７，　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１５．９，　９．４，　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．８５　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１６．６，　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５９　（ｓ，　３Ｈ）。

【０５６６】

ステップ１の代替条件。反応条件Ｂ（例えば、下記のエントリー１）：

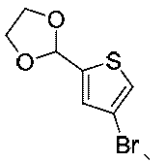
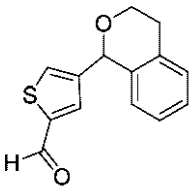
［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール

オーブン乾燥させた２５０ｍＬ二つ口フラスコに、窒素下でＴＨＦ（１００ｍＬ）を装入し、氷浴中で－７６℃に冷却した。これに、内部温度を－７０℃未満に維持しながら、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（８．３６５ｍＬ、２０．９１ｍｍｏｌ）を、続いて、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（４．５６５ｇ、１９．４２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ溶液を少量ずつ添加した。次に、アルデヒドＩｎｔ－１９（３．９５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）溶液を一度に迅速に添加し、その間に、温度が－４５℃に上昇した。反応物を、緩徐に飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによって直ちにクエンチし、次いで、室温に加温した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、溶離液はヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色の油（収量４．２０ｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３６　－　７．２１　（ｍ，　５Ｈ），　７．０９　－　７．０３　（ｍ，　１Ｈ），　６．１１　－　６．０６　（ｍ，　１Ｈ），　６．０６　－　６．０２　（ｍ，　１Ｈ），　４．２４　－　４．１４　（ｍ，　３Ｈ），　４．０８　－　４．０２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９６　－　３．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　０．９３　－　０．７７　（ｍ，　９Ｈ），　０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

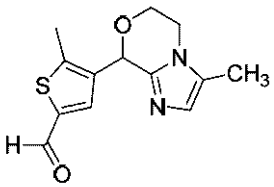
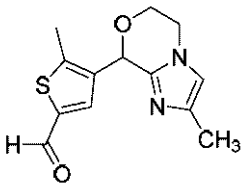
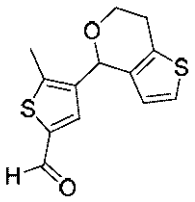
【０５６７】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例９６において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

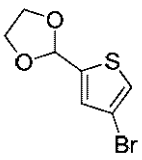
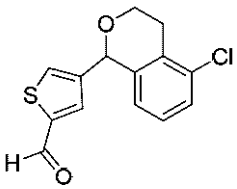
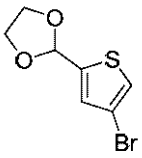
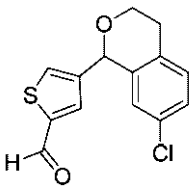
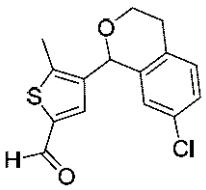
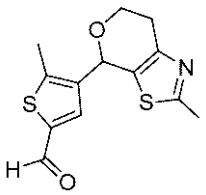
【表３４－１】

エントリー	ブロミド、アルデヒド（出発物質）	ステップ１のための反応条件	生成物（Ｉｎｔ番号）	特性決定データ
1	 Br、Ｉｎ	Ｂ		ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２４５．１（Ｍ＋Ｈ）

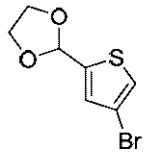
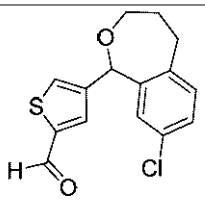
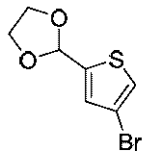
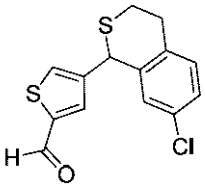
【表３４－２】

	ｔ－１９		Ｉｎｔ－１６６	
2	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－２９	Ａ	 Ｉｎｔ－１６７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２６３．１（Ｍ＋Ｈ）
3	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－２８	Ａ	 Ｉｎｔ－１６８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２６３．１（Ｍ＋Ｈ）
4	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－２７	Ａ	 Ｉｎｔ－１６９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．６６（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９７－５．７８（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｄｄｄ，Ｊ

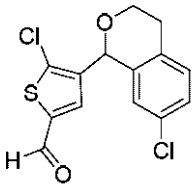
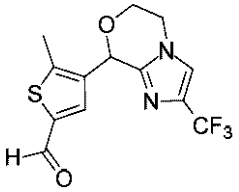
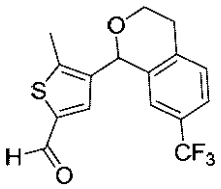
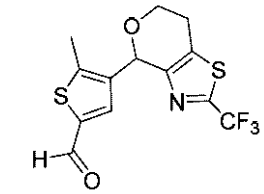
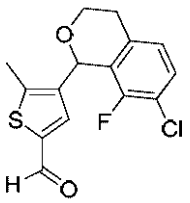
【表３４－３】

				＝１１．４，８．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）。
5	 、Ｉｎｔ－１７	Ｂ	 Ｉｎｔ－１７０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２７９．１，２８１．１（Ｍ＋Ｈ）
6	 、Ｉｎｔ－１５	Ｂ	 Ｉｎｔ－１７１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２７９．３，２８１．３（Ｍ＋Ｈ）
7	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－１５	Ａ	 Ｉｎｔ－１７２	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２９３．４，２９５．５（Ｍ＋Ｈ）
8	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－２０	Ａ	 Ｉｎｔ－１７３	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２８０．２（Ｍ＋Ｈ）

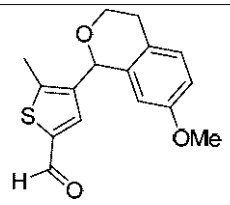
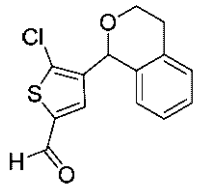
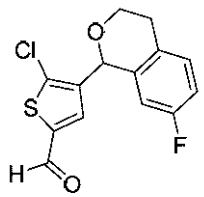
【表３４－４】

9	 Ｉｎｔ－２５	Ｂ	 Ｉｎｔ－１７４	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２９２．８，２９５．０（Ｍ＋Ｈ）
１０	 Ｉｎｔ－３２	Ｂ	 Ｉｎｔ－１７５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．７５（ｍ，２Ｈ）。

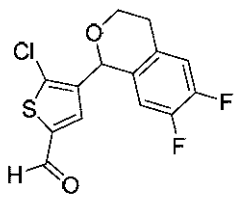
【表３４－５】

１１	Ｉｎｔ－２、Ｉｎｔ－１５	Ａ	 Ｉｎｔ－１７６	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３１３．０，３１５．０，３１７．１（Ｍ＋Ｈ）
１２	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－３０	Ａ	 Ｉｎｔ－１７７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３１７．０（Ｍ＋Ｈ）
１３	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－１６	Ａ	 Ｉｎｔ－１７８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３２７．０（Ｍ＋Ｈ）
１４	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－３３	Ａ	 Ｉｎｔ－１７９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３３４．０（Ｍ＋Ｈ）
１５	Ｉｎｔ－９、Ｉｎｔ－３６	Ａ	 Ｉｎｔ－１８０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７１（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝

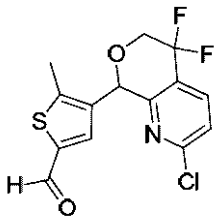
【表３４－６】

				8．3 Hz，1H），6．09（s，1H），3．91－3．72（m，2H），2．98－2．81（m，2H），2．58（s，3H）。
16	Int－38、Int－36	A	 Int－181	LCMS（FA）：m／z＝289．0（M＋H）
17	Int－2、Int－19	A	 Int－182	LCMS（FA）：m／z＝279．0（M＋H）
18	Int－2、Int－21	A	 Int－183	^{1}H NMR（400 MHz，クロロホルム－d）δ 9．70（s，1H），7．35（s，1H），7．20－7．10（m，1H），7．00－6．

【表３４－７】

				９０（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．４５（ｍ，１Ｈ），５．８５－５．８０（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，１Ｈ）
１９	Ｉｎｔ－２、Ｉｎｔ－２２	Ａ	 Ｉｎｔ－１８４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．００（ｍ，１Ｈ），６．７０－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），４．２５－４．

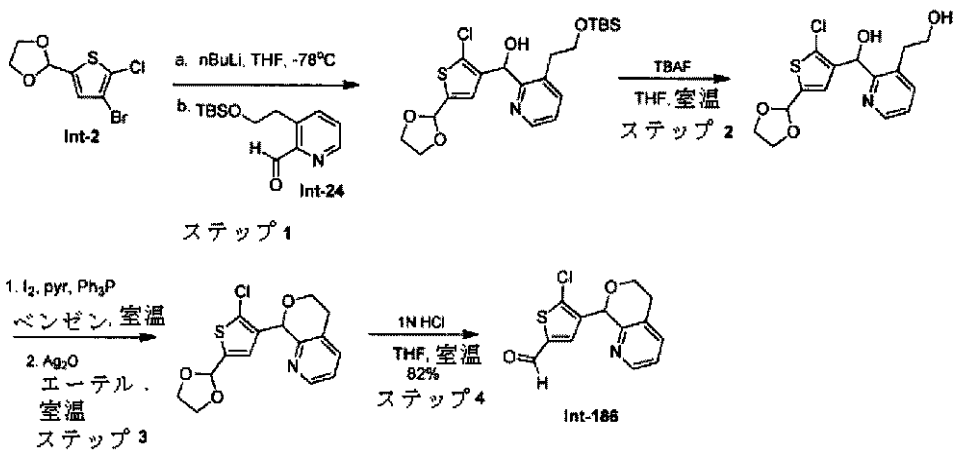
【表３４－８】

				２０（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．７０（ｍ，１Ｈ）
２０	Ｉｎｔ－４９、Ｉｎｔ－３６	実施例１１、ステップ２と類似の様式で実行、反応条件Ｂ	 Ｉｎｔ－１８５	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３３０．０，３３２．０（Ｍ＋Ｈ）

【０５６８】

実施例９７：５－クロロ－４－（５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１８６

【化１６３】



ステップ１：［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）ピリジン－２－イル］［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール

２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．７２７ｍＬ、６．８１８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２５．０ｍＬ、３０８ｍｍｏｌ）の－７８℃冷却溶液に、シリンジを介してブロミドＩｎｔ－２（１．６４８ｇ、６．１１２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）溶液を滴下添加した。２０分後に、シリンジを介してアルデヒドＩｎｔ－２４（１．２４８ｇ、４．７０２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）

溶液を滴下添加した。反応混合物を－７８℃で２０分間にわたって撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチした。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮して、粗製生成物２．６８９ｇを得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物１．７７５ｇ（収率８３％）を薄茶色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．６１ （ｄ，Ｊ ＝ ４．８，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７ － ７．３４ （ｍ，１Ｈ），６．７０ （ｓ，１Ｈ），６．１１ （ｓ，１Ｈ），５．９６ （ｓ，１Ｈ），４．２０ － ４．０９ （ｍ，２Ｈ），４．０９ － ３．９９ （ｍ，２Ｈ），３．８４ － ３．７７ （ｍ，１Ｈ），３．６２ － ３．５４ （ｍ，１Ｈ），２．９３ － ２．８３ （ｍ，１Ｈ），２．７２ （ｄｔ，Ｊ ＝ １４．３，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），０．９３ （ｓ，９Ｈ），０．０１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） Ｍ＋１ ４５６．１

【０５６９】

ステップ２：２－（２－｛［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝ピリジン－３－イル）エタノール

［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）ピリジン－２－イル］［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール（１．０３５ｇ、２．２６９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２９．２ｍＬ、３．６０Ｅ２ｍｍｏｌ）溶液に、ＴＢＡＦ水和物（０．９５１４ｇ、３．４０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物０．７４６ｇ（収率９６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５６ － ８．５０ （ｍ，１Ｈ），７．６４ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６ － ７．３０ （ｍ，１Ｈ），６．１５ （ｓ，１Ｈ），５．９７ （ｓ，１Ｈ），５．３２ （ｓ，１Ｈ），４．１１ － ４．００ （ｍ，２Ｈ），４．００ － ３．９２ （ｍ，１Ｈ），３．８３ － ３．７５ （ｍ，１Ｈ），３．６６ － ３．５７ （ｍ，１Ｈ），３．５４ － ３．４３ （ｍ，１Ｈ），２．８２ － ２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．７１ － ２．６１ （ｍ，１Ｈ）。

【０５７０】

ステップ３ａ：［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］［３－（２－ヨードエチル）ピリジン－２－イル］メタノール

２－（２－｛［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝ピリジン－３－イル）エタノール（２．００４ｇ、５．８６３ｍｍｏｌ）含有ベンゼン（５９．３ｍＬ、６６３ｍｍｏｌ）溶液に、ピリジン（１．４３ｍＬ、１７．７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２．３３ｇ、８．８８ｍｍｏｌ）、及びヨウ素（１．６３７ｇ、６．４４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３８℃で２時間にわたって撹拌し、次いで、濾過し、濾過ケークをエーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を水（３０ｍＬ）で希釈し、層を分離し、水層をエーテル（１×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物１．６９０ｇ（収率６４％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５９ － ８．５５ （ｍ，１Ｈ），７．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７，１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５ － ７．２９ （ｍ，１Ｈ），６．５９ （ｓ，１Ｈ），５．９７ （ｓ，１Ｈ），５．８７ （ｓ，１Ｈ），４．１０ － ４．００ （ｍ，２Ｈ），４．００ － ３．９０ （ｍ，２Ｈ），３．１７ － ３．０５ （ｍ，２Ｈ），３．０５ － ２．９１ （ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ （

ＦＡ）　Ｍ＋１　４５２．０。

【０５７１】

ステップ３ｂ：８－［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン

［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］［３－（２－ヨードエチル）ピリジン－２－イル］メタノール（１．６９０ｇ、３．７４１ｍｍｏｌ）及び酸化銀（Ｉ）（６．０７ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）含有エーテル（５０．０ｍＬ、４７６ｍｍｏｌ）溶液を室温で終夜、次いで、４０℃でさらに４５分間にわたって撹拌した。反応混合物をセライトのパッドで濾過し、濾過ケークをメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物０．３３１ｇ（収率６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．７，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　６．５７　（ｓ，　１Ｈ），　５．９４　（ｓ，　１Ｈ），　５．９４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１９　－　４．１３　（ｍ，　１Ｈ），　４．１１　－　４．０２　（ｍ，　３Ｈ），　４．０１　－　３．９１　（ｍ，　４Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）　Ｍ＋１　３２４．１

【０５７２】

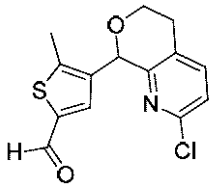
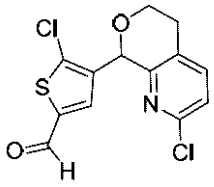
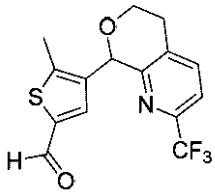
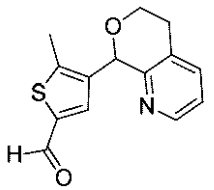
ステップ４：５－クロロ－４－（５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

８－［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン（７９９ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２４．２ｍＬ、２９８ｍｍｏｌ）溶液に、１．０ＭのＨＣｌ含有水溶液（１２．０ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液でクエンチし、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物０．５６７ｇ（収率８２％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．６９　（ｓ，　１Ｈ），　８．４５　（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　５．９８　（ｓ，　１Ｈ），　４．２５　－　４．１６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０７　－　３．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　－　３．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．９６　－　２．８４　（ｍ，　１Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）　Ｍ＋１　２８０．０

【０５７３】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例９７において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表３５－１】

エントリー	ブロミド、アルデヒド（出発物質）	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ
1	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－２３	 Ｉｎｔ－１８７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：２９４．１（Ｍ＋１）
2	Ｉｎｔ－２、Ｉｎｔ－２３	 Ｉｎｔ－１８８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）Ｍ＋１　３１４．０
3	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－２６	 Ｉｎｔ－１８９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：３２８．０（Ｍ＋１）
4	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－２４	 Ｉｎｔ－１９０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．６６（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．３７（ｍ，１Ｈ），

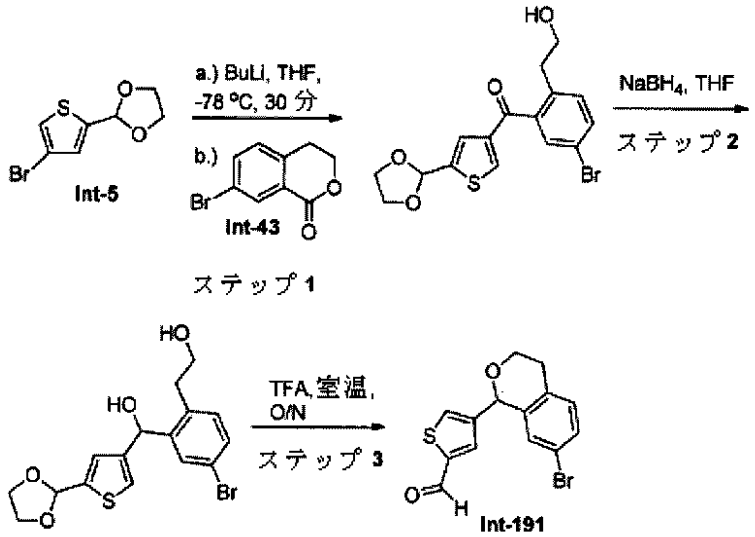
【表３５－２】

			7.55－7.48（m，1H），7.24（s，1H），7.16（ddd，J＝7.7，4.7，0.6Hz，1H），5.86（s，1H），4.12（dt，J＝11.6，5.0Hz，1H），3.92（ddd，J＝11.6，8.4，4.2Hz，1H），3.16－3.04（m，1H），2.88（dt，J＝16.5，4.3Hz，1H），2.61－2.55（m，3H）。

【０５７４】

実施例９８：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－１９１

【化１６４】



ステップ１：［５－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノン

－７８℃で冷却した二つ口１００ｍＬ丸底フラスコに、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．００ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を１０分間にわたってアルゴン雰囲気下、－７８℃で撹拌した。Ｉｎｔ－５（０．４７３ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４．００ｍＬ、４９．３ｍｍｏｌ）溶液を迅速に滴下添加すると、薄黄色の沈澱物が形成した。その混合物を－７８℃で１０分間にわたって撹拌した。Ｉｎｔ－４３（４６１ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４．００ｍＬ、４９．３ｍｍｏｌ）溶液を迅速に添加すると、反応物が暗黄色／オレンジ色の溶液になった。その溶液を１０分間にわたって撹拌した。反応物をドライアイス浴から取り出し、飽和NH_4Clでクエンチした。室温に加温した後に、反応物をＥｔＯＡｃ及び飽和NH_4Clで希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（８０ｇのｇｏｌｄ　ＩＳＣＯ、５分間にわたって３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン、３０分かけて７０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製した。適切な画分を濃縮して、標題化合物を無色透明の油（４８９ｍｇ、６３％）として得た。ＬＣＭＳ：　（ＦＡ）　３８５．０　（Ｍ　＋　１）。

【０５７５】

ステップ２：２－（４－ブロモ－２－｛［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝フェニル）エタノール

［５－ブロモ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノン（０．４８９ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）含有メタノール（７．８５ｍＬ、１９４ｍｍｏｌ）溶液に、室温でテトラヒドロホウ酸ナトリウム（５７．９ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を添加した。さらなるガスの発生が観察されなくなったときに、反応物を真空中で濃縮して、メタノールを除去した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。精製を、カラムクロマトグラフィー（８０ｇのＧｏｌｄ　ＩＳＣＯカラム、３０分かけて５０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン（５０ｍＬ／分）によって行い、標題化合物を無色透明の油（４３８ｍｇ、８９％）として得た。ＬＣＭＳ：　（ＦＡ）　３６９．０　（Ｍ　－　ＯＨ）

【０５７６】

ステップ３：４－（７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

１００ｍＬ丸底フラスコに、２－（４－ブロモ－２－｛［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝フェニル）エタノール（４３８ｍ

ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（３．００ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）を装入し、その混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$に慎重に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで２回抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成）によって精製して、物質を無色透明の油（３４８ｍｇ、７９％）として得た。ＬＣＭＳ：　（ＦＡ）３２５．０　（Ｍ　＋　１）

【０５７７】

ステップ３の代替条件。反応条件Ｂ（例えば、下記のエントリー１）：

４－（４－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

このステップを、実施例９７、ステップ３において記載した様式と類似の様式で、まず必要なイソクロマン環系を生成することによって実行した。次いで、生じたアセタールを、下記のとおりに、標題アルデヒドに変換した。

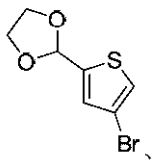
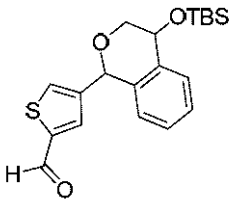
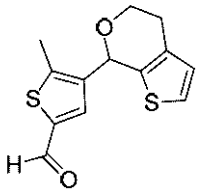
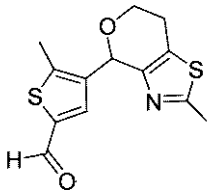
【０５７８】

ｔｅｒｔ－ブチル（｛１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－４－イル｝オキシ）ジメチルシラン（１．０２１ｇ、２．４３９ｍｍｏｌ）含有アセトン（１５ｍＬ、２．０Ｅ２ｍｍｏｌ）溶液に、室温でＤｏｗｅｘ　５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（１５００ｍｇ）を添加した。反応物を室温で撹拌し、ＬＣＭＳによってモニターした。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、１５分で反応物が５０％変換したことを示した。ＬＣＭＳモニターによると、室温で９０分後に反応が生じた。反応溶液を濾過し、固体樹脂を除去した。粗製生成物をシリカゲル（４０ｇ　ＩＳＣＯカラム、ヘキサン、次いで、０～３０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、標題化合物７１２．３ｍｇ（７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｑ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　－　７．１４　（ｍ，　１Ｈ），　７．１０　－　７．０６　（ｍ，　１Ｈ），　６．７７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．６９　（ｓ，　１Ｈ），　４．６９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．７，　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．４，　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５７　（ｄｄ，　１Ｈ），　０．７９　（ｓ，　９Ｈ），　０．０５　（ｓ，　３Ｈ），　－０．００　（ｓ，　３Ｈ）。　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）　Ｍ＋１　３７５。

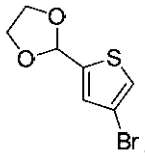
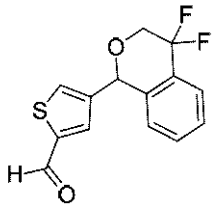
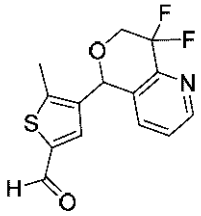
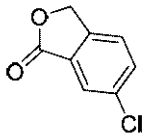
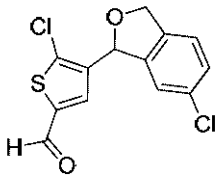
【０５７９】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例９８において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

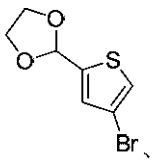
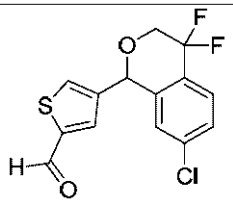
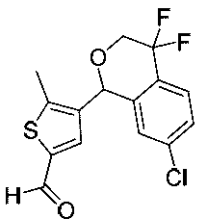
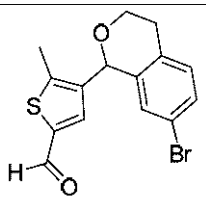
【表３６－１】

エントリー	ブロミド、ラクトン（出発物質）	ステップ３のための反応条件	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ
1	 Ｉｎｔ－４５	Ｂ	 Ｉｎｔ－１９２	ＦＡ：ｍ／ｚ＝３７５．２（Ｍ＋Ｈ）
2	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－４４	Ｂ	 Ｉｎｔ－１９３	ＦＡ：ｍ／ｚ＝２６５．１（Ｍ＋Ｈ）
3	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－４６	Ａ		ＦＡ：ｍ／ｚ＝２８０．１（Ｍ＋Ｈ）

【表３６－２】

			Ｉｎｔ－１９４	
4	 Ｉｎｔ－３９	Ａ	 Ｉｎｔ－１９５	ＦＡ：ｍ／ｚ＝２８１．０（Ｍ＋Ｈ）
5	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－４１	Ａ	 Ｉｎｔ－１９６	ＦＡ：ｍ／ｚ＝２９６．２（Ｍ＋Ｈ）
6	Ｉｎｔ－２、 	Ａ	 Ｉｎｔ－１９７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｄ

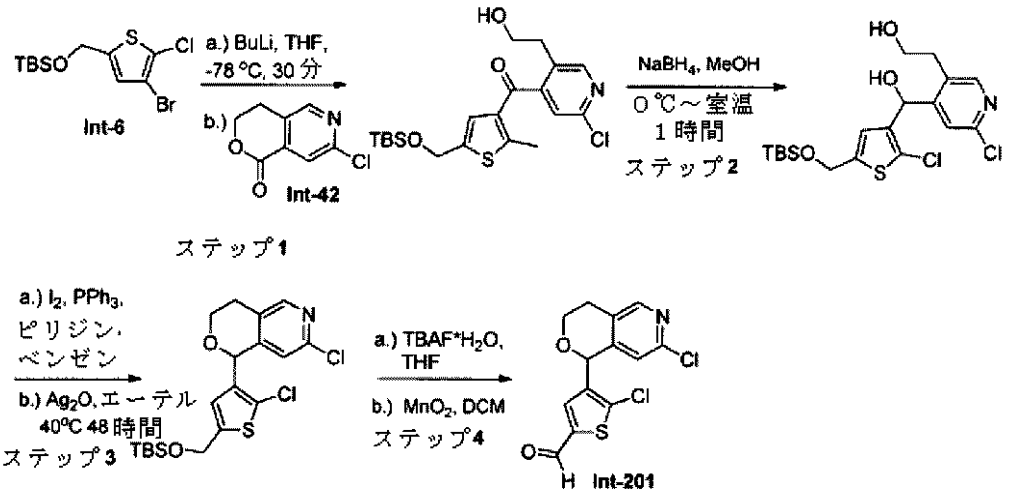
【表３６－３】

				d，Ｊ＝１２．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，１．４Ｈｚ，１Ｈ）。
7	 Ｉｎｔ－４０	Ａ	 Ｉｎｔ－１９８	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１３１５．０
8	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－４０	Ａ	 Ｉｎｔ－１９９	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１３２９．２
9	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－４３	Ａ	 Ｉｎｔ－２００	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１３３７．０

【０５８０】

実施例９９：５－クロロ－４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２０１

【化１６５】



ステップ１及び２：２－（４－｛［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝－６－クロロピリジン－３－イル）エタノール

ステップ１及び２を、実施例９８、ステップ１及び２において記載した様式と類似の様式で、Ｉｎｔ－６及びＩｎｔ－４２から開始して行った。ステップ３は、次のとおりに行った。

【０５８１】

ステップ３ａ：［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］［２－クロロ－５－（２－ヨードエチル）ピリジン－４－イル］メタノール

２－（４－｛［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝－６－クロロピリジン－３－イル）エタノール（８７１．０ｍｇ、１．９４２ｍｍｏｌ）含有ベンゼン（２２．８ｍＬ）溶液に、ピリジン（４７５．６ｕＬ、５．８８１ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（７７１ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）を、続いて、ヨウ素（０．５１８ｇ、２．０４ｍｍｏｌ）を添加した。その黄色の混合物を室温、アルゴン下で１６時間にわたって撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドで濾過し、ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を水で洗浄し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．００３ｇ（９２％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．２８ （ｓ， １Ｈ）， ７．６４ （ｓ， １Ｈ）， ６．６１ － ６．５８ （ｍ， １Ｈ）， ６．３９ （ｄ， Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７２ （ｄ， Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．２８ － ３．１９ （ｍ， １Ｈ）， ３．１１ － ２．８９ （ｍ， ３Ｈ）， ０．８４ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０２ （ｓ， ６Ｈ）； ＬＣＭＳ （ＡＡ）： （Ｍ＋１） ５５８．０

【０５８２】

ステップ３ｂ：１－［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン

［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］［２－クロロ－５－（２－ヨードエチル）ピリジン－４－イル］メタノール（１．００３ｇ、１．７９６ｍｍｏｌ）含有エーテル（２７．８ｍＬ）溶液に、酸化銀（Ｉ）（２．０８ｇ、８．９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温、アルゴン下で１５時

間にわたって撹拌した。次いで、反応混合物を還流状態で４０℃にて、３６時間にわたって撹拌した。反応物を室温に冷却し、セライトのパッドで濾過し、ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７０７ｍｇ（９１％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．３２　（ｓ，　１Ｈ），　６．７５　（ｓ，　１Ｈ），　６．６４　－　６．５９　（ｍ，　１Ｈ），　５．８５　－　５．８０　（ｍ，　１Ｈ），　４．７８　－　４．６９　（ｍ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　－　３．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．０２　－　２．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８６　－　２．７７　（ｍ，　１Ｈ），　０．８５　（ｓ，　９Ｈ），　０．０３　（ｓ，　６Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ＋１）　４３０．１

【０５８３】

ステップ４ａ：［５－クロロ－４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－２－チエニル］メタノール

１－［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－クロロ－３－チエニル］－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン（７０５ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２４．２ｍＬ）溶液に、アルゴン下で、ＴＢＡＦ水和物（６８６．６ｍｇ、２．４５７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（７．３ｍＬ）溶液を添加し、その黄色の溶液を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～７５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．３５０ｇ（６８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．３２　（ｓ，　１Ｈ），　６．７６　（ｓ，　１Ｈ），　６．６２　－　６．５７　（ｍ，　１Ｈ），　５．８５　－　５．８０　（ｍ，　１Ｈ），　５．５９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　５．８，　０．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．１６　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　－　３．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．０３　－　２．９１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　２．７７　（ｍ，　１Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ＋１）　３１６．０

【０５８４】

ステップ４ｂ：５－クロロ－４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

［５－クロロ－４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）－２－チエニル］メタノール（３４８．０ｍｇ、１．１００ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（４０．６ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（０．９５６８ｇ、１１．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１４時間にわたってアルゴン下で撹拌した。その混合物を、セライトのパッドで濾過し、ケークをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、乾燥させて、標題化合物２９１ｍｇを白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．７６　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｓ，　１Ｈ），　５．９６　（ｓ，　１Ｈ），　４．１５　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５　－　３．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　２．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．９０　－　２．８１　（ｍ，　１Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ＋１）　３１４．０。

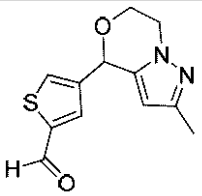
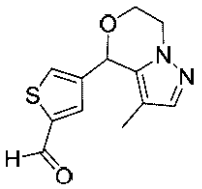
【０５８５】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例９９において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表３７－１】

エントリ	ブロミド、ラクトン	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ

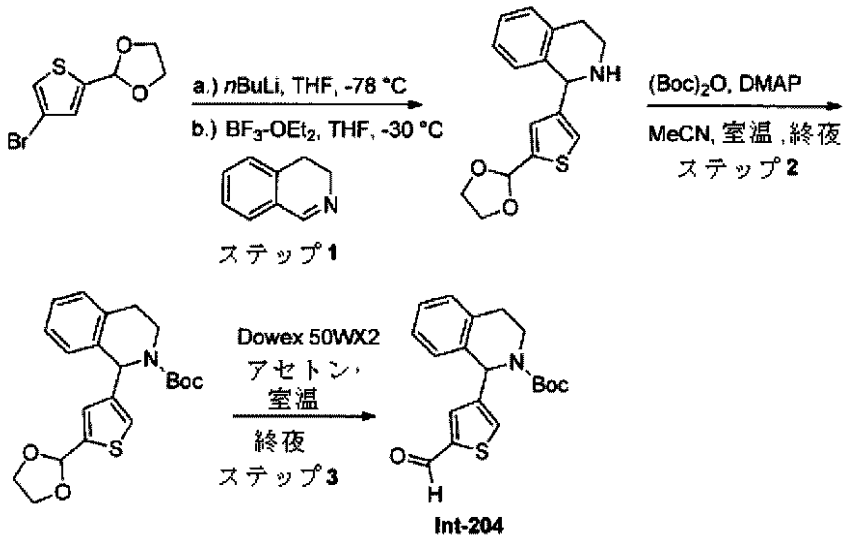
【表３７－２】

―	（出発物質）		
1	Ｉｎｔ－４、Ｉｎｔ－４７	 Ｉｎｔ－２０２	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　２４９．０
2	Ｉｎｔ－４、Ｉｎｔ－４８	 Ｉｎｔ－２０３	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．８１（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），５．８０（ｓ，１Ｈ），４．２０－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．８９（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ）。

【０５８６】

実施例１００：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２０４

【化１６６】



ステップ１：１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

３，４－ジヒドロイソキノリン（５００ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５．４ｍＬ）溶液を－３０℃で冷却した。この溶液に、－３０℃で三フッ化ホウ素エーテラート（０．５３ｍＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を２０分間にわたって撹拌した。別の５０ｍＬ二つ口フラスコに、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（１．８３ｍＬ、４．５７ｍｍｏｌ）含有ヘキサンを、続いて、２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（１．０８ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液を添加した。５分後に、リチウム化チオフェン懸濁液を、－７８℃で上記のジヒドロイソキノリンＢＦ３－ＯＥｔ２錯体の溶液に添加した。反応物を２０分間にわたって－７８℃で撹拌し、次いで、水の添加によってクエンチした。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製した。ＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ、ニンヒドリン染色）において０．１～０．２５の範囲のＲｆを有するすべての画分を合わせて、標題化合物と多少の不純物との混合物５１３ｍｇを赤色の非晶質固体として得た。この混合物をさらに精製せずに、次のステップのために使用した。

【０５８７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

ステップ１の粗製混合物をＭｅＣＮ（６．９７ｍＬ）中に溶解させ、それに、室温で$(Boc)_2O$（１．２５ｇ、５．７２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（２．３３ｍｇ、１９．１μｍｏｌ）を添加した。２時間にわたって撹拌した後に、反応物を水の添加によってクエンチした。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３９３ｍｇ（２ステップで２７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２６ － ７．０３ （ｍ， ６Ｈ），６．８２ （ｓ， １Ｈ），６．０１ （ｓ， １Ｈ），４．１７ － ３．９３ （ｍ， ５Ｈ），３．２０ － ３．０４ （ｍ， １Ｈ），３．０４ － ２．８６ （ｍ， １Ｈ），２．７９ － ２．６８ （ｍ， １Ｈ），１．５７ － １．４６ （ｍ， ９Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ３８８．３ （Ｍ＋Ｈ）。

【０５８８】

ステップ３（実施例１００のような反応条件Ａ）：ｔｅｒｔ－ブチル１－（５－ホルミル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
ｔｅｒｔ－ブチル１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（３９３ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）含有アセトン（７．７２ｍＬ）溶液に、Ｄｏｗｅｘ　５０ＷＸ－２－２００（Ｈ）（酸性樹脂）５００ｍｇを添加し、その混合物を室温で１８時間にわたって振盪した。反応物を、ガラスフリット漏斗で濾過し、残留樹脂をアセトンで複数回すすいだ。その濾液に、飽和$NaHCO_3$水溶液（２５．０ｍＬ）を添加し、その混合物を真空中で半分の体積に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３１９ｍｇ（９１％）を無色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８４　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．０７　（ｍ，　５Ｈ），　６．４８　－　６．２３　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．０９　－　３．８８　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　－　３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　２．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　－　２．６９　（ｍ，　１Ｈ），　１．５２　（ｓ，　９Ｈ）。

【０５８９】

ステップ３の代替条件。

反応条件Ｂ（例えば、下記のエントリー２）：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート
ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（７．３０ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）含有メタノール（２００ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ（４．００ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）含有メタノール（２００ｍＬ）溶液を添加し、反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を、撹拌しながら５分間にわたって、飽和$NaHCO_3$５０ｍＬの添加によってクエンチした。ＭｅＯＨを真空中で除去し、生じた水性混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（４．５５ｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．９４　（ｍ，　１Ｈ），　６．３４　（ｍ，　１Ｈ），　４．１５　（ｓ，　１Ｈ），　３．１８　－　３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　－　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ），　１．５０　（ｓ，　９Ｈ）。　ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋Ｎａ　４１４．２

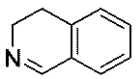
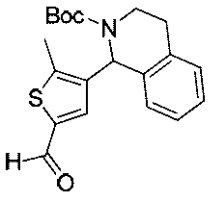
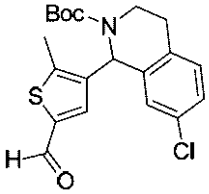
【０５９０】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例１００において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

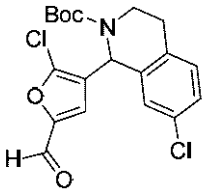
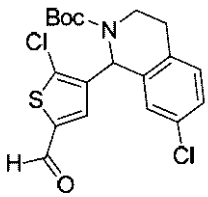
【表３８－１】

エントリー	ブロミド、イミン（出発物質）	ステップ３のための反応条件	生成物（Ｉｎｔ番号）	特性決定データ

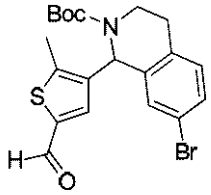
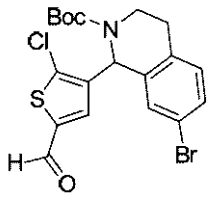
【表３８－２】

1	Ｉｎｔ－１、 	Ａ	 Ｉｎｔ－２０５	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　３５８．２
2	Ｉｎｔ－１、Ｉｎｔ－５０	Ｂ	 Ｉｎｔ－２０６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．６７（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９８－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．３４（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋Ｎａ　４１４．２

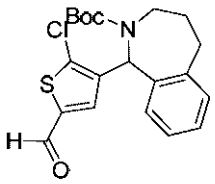
【表３８－３】

3	Ｉｎｔ－３、Ｉｎｔ－５０	Ｂ	 Ｉｎｔ－２０７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．４８（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．１８（ｂｒｓ，１Ｈ），４．１７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７２（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。
4	Ｉｎｔ－２、Ｉｎｔ－５０	Ａ	 Ｉｎｔ－２０８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．７４（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，

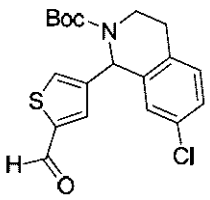
【表３８－４】

				J＝1．2Hz，2H），7．14（s，1H），6．24（s，1H），3．97（d，J＝13．3Hz，1H），3．41（s，1H），2．97－2．81（m，2H），1．38（s，9H）。
5	Int－1、Int－51	B	 Int－209	LCMS：（FA）M＋1 438．3
6	Int－2、Int－51	A	 Int－210	^{1}H NMR（400MHz，クロロホルム－d）δ 9．60（s，1H），7．28（dd，J＝8．2，1．9Hz，1H），7．22

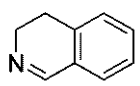
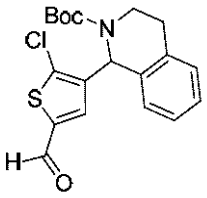
【表３８－５】

				（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．２６－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．４，１０．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。
７	Ｉｎｔ－２、Ｉｎｔ－５２	Ａ	 Ｉｎｔ－２１１	回転異性体混合物は複雑な^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルを示した

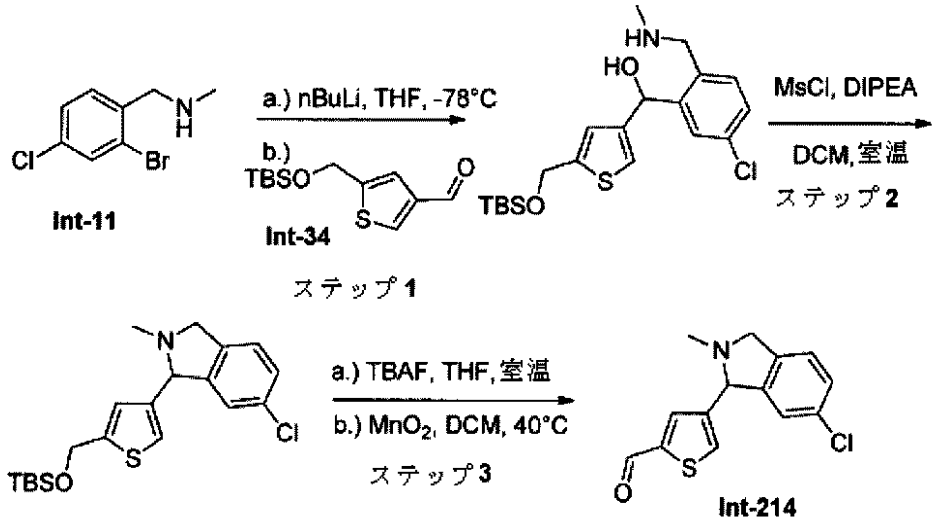
【表３８－６】

8	Ｉｎｔ－５、Ｉｎｔ－５０	実施例９９、ステップ４と類似の様式で実行	 Ｉｎｔ－２１２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｓ，１Ｈ），２．９６（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）。

【表３８－７】

9	Ｉｎｔ－６、 	実施例９９、ステップ４と類似の様式で実行	 Ｉｎｔ－２１３	

【０５９１】
実施例１０１：５－クロロ－４－（６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２１４
【化１６７】



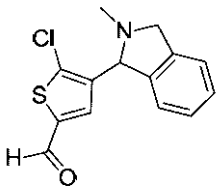
ステップ１：［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］｛５－クロロ－２－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝メタノール
ブロミドＩｎｔ－１１（３００．０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、－７８℃、アルゴン雰囲気下で、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．０２ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でアルデヒドＩｎｔ－３４（２９８ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、生じた混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物をブライン（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、５％（５％ＭｅＯＨ：４５％ＭｅＣＮ：４８％ＤＣＭ：２％ＮＨ４ＯＨ）～１００％（５％ＭｅＯＨ：４５％ＭｅＣＮ：４８％ＤＣＭ：２％ＮＨ４ＯＨ）含有ＤＣＭで溶離、流速３５ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物１６６ｍｇ（３３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　７．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１６　（ｔ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７３　（ｓ，　１Ｈ），　５．９０　（ｓ，　１Ｈ），　４．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３５　（ｓ，　３Ｈ），　０．９０　（ｓ，　９Ｈ），　０．０７　（ｓ，　６Ｈ）。

【０５９２】
ステップ２：１－［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］－６－クロロ－２－メチルイソインドリン
［５－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－３－チエニル］｛５－クロロ－２－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝メタノール（５６０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１３．３ｍＬ）溶液に、０℃、アルゴン雰囲気下で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３４ｍＬ、１．９４ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化メタンスルホニル（１５５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、１０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭで溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、生成物４３２ｍｇ（８５％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．４１ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．２７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．０， １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８３ （ｓ， １Ｈ）， ６．７５ （ｓ， １Ｈ）， ４．８１ （ｄ， Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．６３ （ｓ， １Ｈ）， ４．２２ （ｄ， Ｊ ＝ １３．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．６３ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．１， ２．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．３８ （ｓ， ３Ｈ）， ０．８６ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０５ （ｓ， ６Ｈ）。

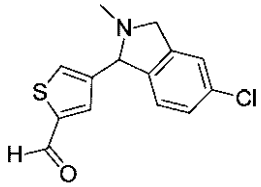
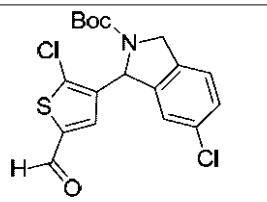
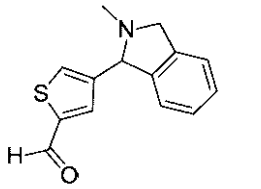
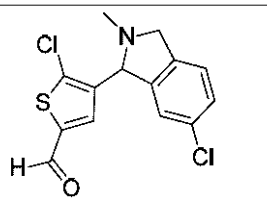
【０５９３】
ステップ３：５－クロロ－４－（６－クロロ－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド
ステップ３を、実施例９９、ステップ４において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から行った。ＬＣＭＳ： （ＦＡ） Ｍ＋１ ２７８．０

【０５９４】
下記の表に列挙されている化合物を、実施例１０１において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表３９－１】

エントリー	ブロミド、アルデヒド（出発物質）	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ
1	Ｉｎｔ－１３、Ｉｎｔ－３５		ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１ ２７８．３

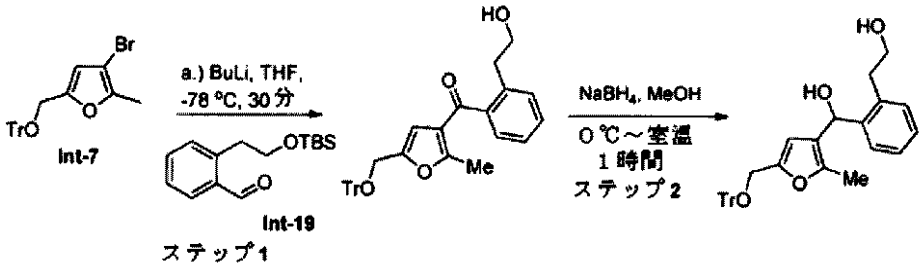
【表３９－２】

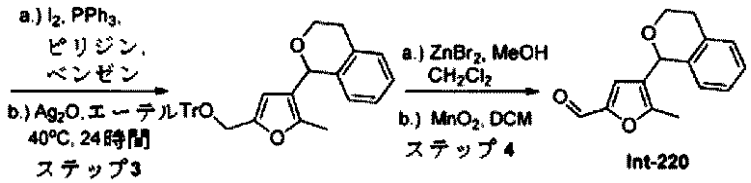
		Ｉｎｔ－２１５	
2	Ｉｎｔ－１２、Ｉｎｔ－３４	 Ｉｎｔ－２１６	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　２７８．３
3	Ｉｎｔ－１４、Ｉｎｔ－３５	 Ｉｎｔ－２１７	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　３９８．０
4	Ｉｎｔ－１３、Ｉｎｔ－３４	 Ｉｎｔ－２１８	
5	Ｉｎｔ－１１、Ｉｎｔ－３５	 Ｉｎｔ－２１９	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　３１４．１

【０５９５】

実施例１０２：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチル－２－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－２２０

【化１６８】





ステップ１、２、及び３：１－｛２－メチル－５－［（トリチルオキシ）メチル］－３－

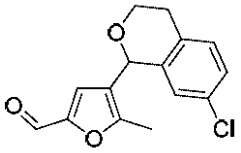
フリル}－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン
ステップ１、２、及び３を、実施例９９、ステップ１、２、及び３において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－７及びアルデヒドＩｎｔ－１９から開始して行った。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．４３ － ７．３１ （ｍ， １２Ｈ），７．３１ － ７．２４ （ｍ， ３Ｈ），７．１９ － ７．１５ （ｍ， ２Ｈ），７．１５ － ７．０９ （ｍ， １Ｈ），６．７５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ），５．９３ （ｓ， １Ｈ），５．６７ （ｓ， １Ｈ），４．０９ － ４．０２ （ｍ， １Ｈ），３．８９ （ｓ， ２Ｈ），３．８７ － ３．７８ （ｍ， １Ｈ），３．０３ － ２．９２ （ｍ， １Ｈ），２．７９ － ２．７１ （ｍ， １Ｈ），２．２６ （ｓ， ３Ｈ）。

【０５９６】
ステップ４ａ：［４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチル－２－フリル］メタノール
１－｛２－メチル－５－［（トリチルオキシ）メチル］－３－フリル｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン（０．４０９ｇ、０．８４１ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（５．２６ｍＬ、８２．０ｍｍｏｌ）及びメタノール（０．８７６ｍＬ、２１．６ｍｍｏｌ）溶液に、二臭化亜鉛（０．９４６ｇ、４．２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間にわたって撹拌した。反応物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液に注ぐことによってクエンチし、次いで、Ｅｔ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。クロマトグラフィー（１２ｇカラム、溶離液は０～５０％ＥＡ：ヘキサン）を行って、標題化合物１８４ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２５ － ７．０９ （ｍ， ３Ｈ），６．８５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．０３ （ｓ， １Ｈ），５．６７ （ｓ， １Ｈ），４．５２ （ｄ， Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ， ２Ｈ），４．２７ － ４．１８ （ｍ， １Ｈ），３．９９ － ３．８４ （ｍ， １Ｈ），３．１９ － ３．０５ （ｍ， １Ｈ），２．８７ － ２．７４ （ｍ， １Ｈ），２．３４ （ｓ， ３Ｈ），１．５９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， １Ｈ）。

【０５９７】
ステップ４ｂ：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチル－２－フルアルデヒド
ステップ４ｂを、実施例９９、ステップ４ｂにおいて記載した様式と類似の様式で、上記出発物質から開始して行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．４８ （ｓ， １Ｈ），７．２７ － ７．１３ （ｍ， ３Ｈ），７．００ （ｓ， １Ｈ），６．８０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ， １Ｈ），５．７５ （ｓ， １Ｈ），４．２３ － ４．１４ （ｍ， １Ｈ），４．００ － ３．９０ （ｍ， １Ｈ），３．１７ － ３．０６ （ｍ， １Ｈ），２．８９ － ２．８０ （ｍ， １Ｈ），２．４５ （ｓ， ３Ｈ）。

【０５９８】
下記の表に列挙されている化合物を、実施例１０２において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

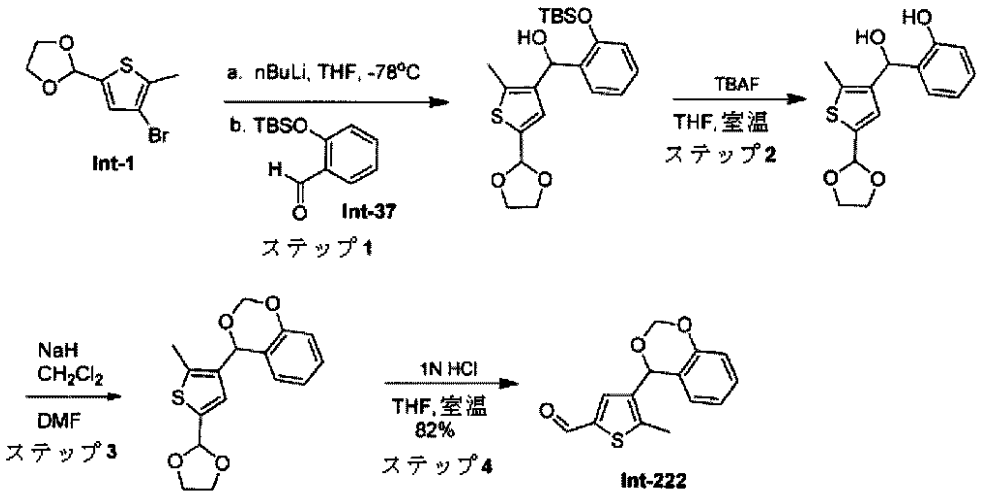
【表４０】

エントリー	ブロミド、アルデヒド（出発物質）	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ
1	Ｉｎｔ－７、Ｉｎｔ－１５	 Ｉｎｔ－２２１	ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　３１４．１

【０５９９】

実施例１０３：４－（４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２２２

【化１６９】



ステップ１及び２：２－｛［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝フェノール

ステップ１及び２を、実施例９７、ステップ１及び２において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－１及びアルデヒドＩｎｔ－３７から開始して行った。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２９３．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０６００】

ステップ３：４－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン

密閉可能な反応容器内で、２－｛［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル｝フェノール（１．４５ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３０．４ｍＬ、４７５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（６０．８ｍＬ、７８６ｍｍｏｌ）の溶液に、６０％ＮａＨ含有鉱油（０．８００ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）を添加した。その容器を密閉し、その混合物を撹拌しながら、浴温度３５℃で終夜加熱した。室温に冷却した後に、その溶液を飽和$NaHCO_3$水溶液１５０ｍＬに慎重に注ぎ、ＤＣＭ１００ｍＬで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭ（１００ｍＬ）で１回抽出した。合わせた有機層をブラインで２回洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１．９４ｇ）を得、これをさらに精製せずに使用した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３０５．０　（Ｍ＋Ｈ）。

【０６０１】

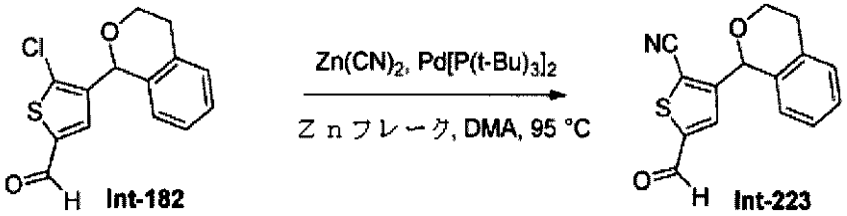
ステップ４：４－（４Ｈ－１，３－ベンゾジオキシン－４－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

ステップ４を、実施例９７、ステップ４において記載した様式と類似の様式で、上記出発物質から開始して行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．２２　（ｍ，　１Ｈ），　７．００　－　６．８９　（ｍ，　２Ｈ），　６．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．０８　（ｓ，　１Ｈ），　５．３３　（ｓ，　２Ｈ），　２．６４　－　２．５８　（ｍ，　３Ｈ）。

【０６０２】

実施例１０４：３－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－ホルミルチオフェン－２－カルボニトリル　Ｉｎｔ－２２３

【化１７０】

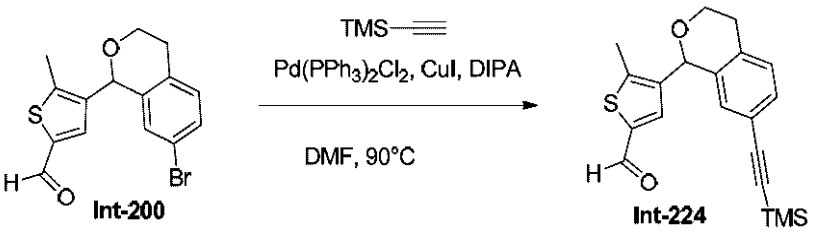


マイクロ波管に、アルデヒドＩｎｔ－１８２（１．２５ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１５ｍＬ）、シアン化亜鉛（０．３９５ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、及び亜鉛フレーク（５８．６ｍｇ、０．８９７ｍｍｏｌ）を装入し、次いで、窒素を吹き込むことによって脱気した。これに、ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（２２９ｍｇ、０．４４８ｍｍｏｌ）を添加し、その容器を密閉し、反応物を９０℃油浴中で１８時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$及び水に注ぎ入れた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色の泡６０９ｍｇ（４０％）として得た。ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　　２７０．０

【０６０３】

実施例１０５：５－メチル－４－｛７－［（トリメチルシリル）エチニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル｝チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２２４

【化１７１】



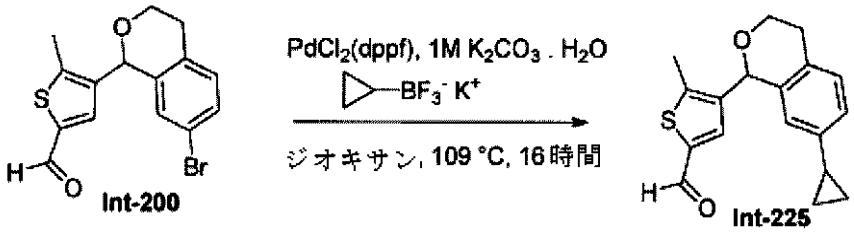
１００ｍｌ丸底フラスコに、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（２０８．１ｍｇ、０．２９６５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（５６．４７ｍｇ、０．２９６５ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（３１１．１ｍｇ、１．１８６ｍｍｏｌ）を装入した。その混合物に、ブロミドＩｎｔ－２００（２．０ｇ、５．９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２０．１ｍＬ）溶液を、続いて、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミン（２０．１ｍＬ）を添加した。その混合物に、シリンジを介して（トリメチルシリル）アセチレン（１．２５７ｍＬ、８．８９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、撹拌しながら４時間にわたって９０℃で加熱した。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）を含む分液漏斗に移し

た。有機層を０．５Ｎ　ＨＣｌで、続いて、１Ｎ　ＬｉＣｌ溶液で洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させた。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、０～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物１．９ｇ（９０％）を薄黄色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８３　（ｓ，　１Ｈ），　５．７７　（ｓ，　１Ｈ），　４．１９　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．９４　－　３．８４　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６　－　３．０４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　２．７６　（ｍ，　１Ｈ），　０．２１　（ｓ，　９Ｈ）。

【０６０４】

実施例１０６：４－（７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２２５

【化１７２】

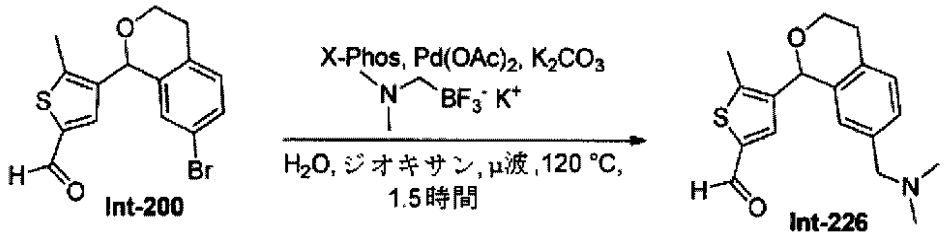


５００ｍｌ丸底フラスコに、ブロミドＩｎｔ－２００（１．５ｇ、４．４ｍｍｏｌ）、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（１．３２ｇ、８．９０ｍｍｏｌ）、１．００Ｍ炭酸カリウム含有水（１３．３ｍＬ、１３．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（ジクロロメタンとの錯体（１：１））（３６３ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジオキサン（４０．０ｍＬ）を装入した。その混合物を１００℃で１６時間にわたって撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物９２１ｍｇ（７０％）を油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　（ｓ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．４７　（ｓ，　１Ｈ），　５．７９　（ｓ，　１Ｈ），　４．１８　－　４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９３　－　３．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１２　－　３．０２　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　－　２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　２．５７　（ｓ，　３Ｈ），　１．８０　－　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　０．９３　－　０．８５　（ｍ，　２Ｈ），　０．６２　－　０．５０　（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　２９９．５　（Ｍ＋１）。

【０６０５】

実施例１０７：４－｛７－［（ジメチルアミノ）メチル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル｝－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２２６

【化１７３】

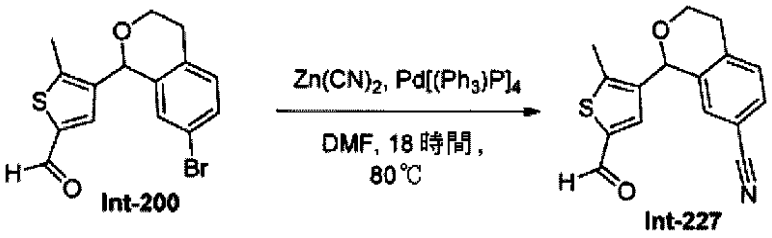


ブロミドＩｎｔ－２００（８８０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル（４５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、［（ジメチルアミノ）メチル］（トリフルオロ）ホウ酸カリウム（１－）（６４５．８７ｍｇ、３．９１４２ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（７２０ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）含有１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）及び水（１０ｍｌ）の溶液を還流状態で１６時間にわたってアルゴン下で撹拌した。反応混合物を室温で冷却し、揮発性物質を真空中で除去した。生じた水性混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、０～２０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭを使用して溶離するＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物７４１ｍｇ（９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．２１　－　７．１０　（ｍ，　２Ｈ），　６．６９　（ｓ，　１Ｈ），　５．８４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１９　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　－　３．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４０　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．１４　－　３．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．８７　－　２．７７　（ｍ，　１Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ），　２．１９　（ｓ，　６Ｈ）。　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　３１６．０　（Ｍ＋１）。

【０６０６】

実施例１０８：１－（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－７－カルボニトリル　Ｉｎｔ－２２７

【化１７４】



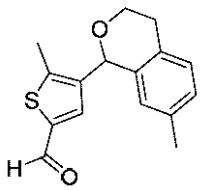
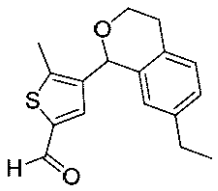
マイクロ波管に、ブロミドＩｎｔ－２００（２．００ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（７ｍＬ）、及びシアン化亜鉛（０．４２ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を装入し、容器を、窒素を吹き込むことによって脱気した。次いで、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．５４８ｇ、０．４７４ｍｍｏｌ）を添加し、その容器を密閉し、その混合物を８０℃油浴中で９０分間にわたって加熱した。室温に冷却した後に、その混合物を飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を、残留した白色の固体（１．２７ｇ、７６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．

３１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），５．８２（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．００－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）。

【０６０７】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ２のオルガノ亜鉛試薬から開始し、列挙されている溶媒及び温度を使用して調製した。

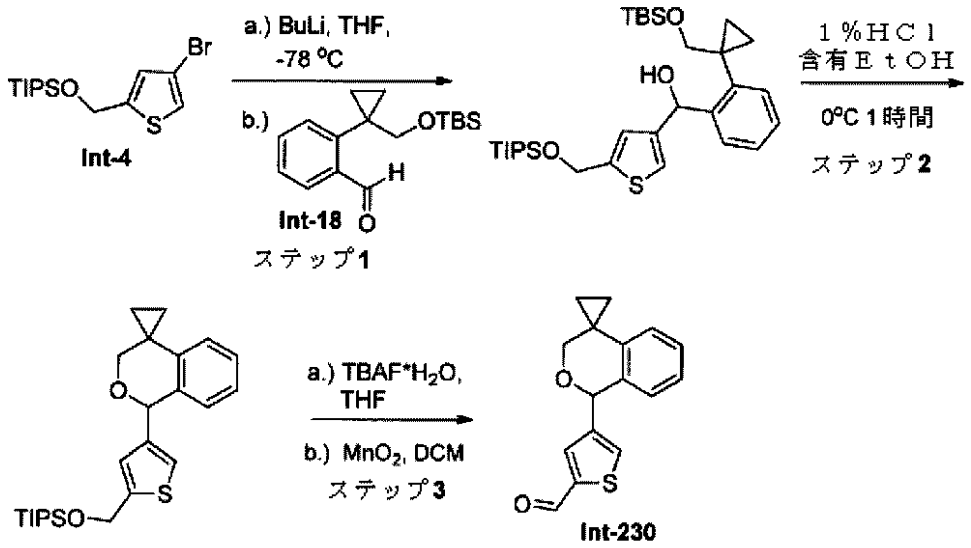
【表４１】

ステップ２のオルガノ亜鉛、溶媒、温度	生成物	ＬＣ／ＭＳデータ
塩化メチル亜鉛、ＴＨＦ、６０℃	 Ｉｎｔ－２２８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ２７３．１（Ｍ＋１）
ジエチル亜鉛、ＴＨＦ、６０℃	 Ｉｎｔ－２２９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ２８７．１（Ｍ＋１）

【０６０８】

実施例１０９：４－（１’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，４’－イソクロメン］－１’－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２３０

【化１７５】

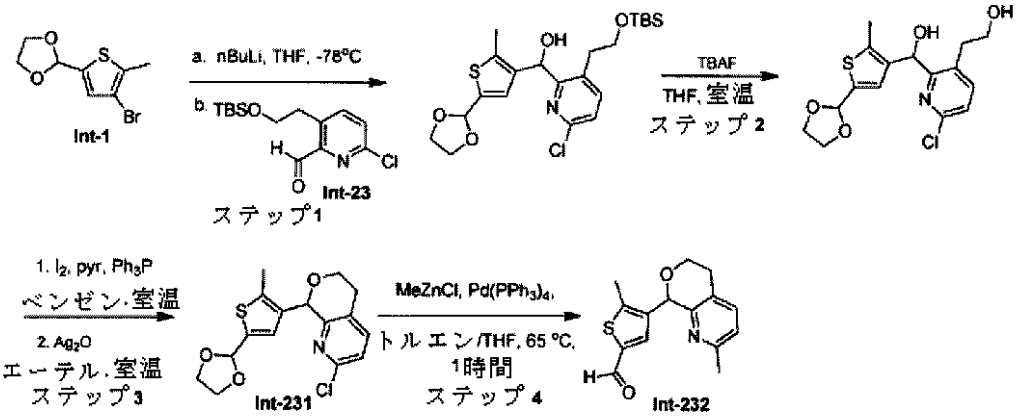


ステップ１及び２を、実施例９６、ステップ１及び２において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－４及びアルデヒドＩｎｔ－１８から開始し、ステップ２のＴＦＡの代わりに１％ＨＣｌ含有エタノールを使用して行った。ステップ３を、実施例９９、ステップ４において記載した様式と類似の様式で行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５９　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　－　７．０７　（ｍ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９９　（ｓ，　１Ｈ），　３．７９　－　３．６５　（ｍ，　２Ｈ），　１．１４　－　１．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１．００　－　０．９１　（ｍ，　２Ｈ）。

【０６０９】

実施例１１０：２－クロロ－８－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン　Ｉｎｔ－２３１及び５－メチル－４－（２－メチル－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２３２

【化１７６】



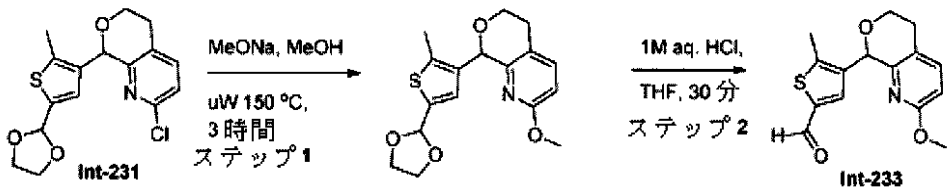
ステップ１、２、及び３を、実施例９７、ステップ１、２、及び３において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－１及びアルデヒドＩｎｔ－２３から開始して行って、２－クロロ－８－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジンＩｎｔ－２３１を得た。ステップ４は、次のとおりに行った：還流凝縮器を備えた１００ｍＬ丸底フラスコ内で、クロロピリジンＩｎｔ－２３１（５６９ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１２．０ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下で、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１９５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、続いて、２．０ＭのＭｅＺｎＣｌ含有ＴＨＦ溶液（１．６８ｍＬ、３．３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６５℃で１時間にわたって加熱した。次に、トルエン（６．００ｍＬ、５６．３ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、その混合物を６５℃で１時間にわたって加熱し、その間に、黒色の沈澱物が形成した。反応物を室温に冷却し、ブライン及びＥｔＯＡｃで希釈した。その混合物を、セライトのパッドで濾過し、層を分離した。有機層を真空中で濃縮し、残渣を１Ｍ　ＨＣｌで希釈し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（４０ｇ　ＩＳＣＯ、３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン定組成）によって精製して、標題化合物４１５ｍｇ（９０％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　９．７１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｓ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８２　（ｓ，　１Ｈ），　４．０７　－　３．９７　（

m，１Ｈ），３．８４（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）。

【０６１０】

実施例１１１：４－（２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２３３

【化１７７】



ステップ１：８－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン

クロロピリミジンＩｎｔ－２３１（９１４ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）及びナトリウムメトキシド（７３１ｍｇ、１３．５ｍｍｏｌ）含有メタノール（１２．０ｍＬ、２９６ｍｍｏｌ）の懸濁液をアルゴンでパージし、キャップをし、マイクロ波照射で１５０℃で３時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を飽和NH_4Cl、水、及びＤＣＭで希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（８０ｇカラム、溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物（０．７６２ｇ、８５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），４．１６－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ）。

【０６１１】

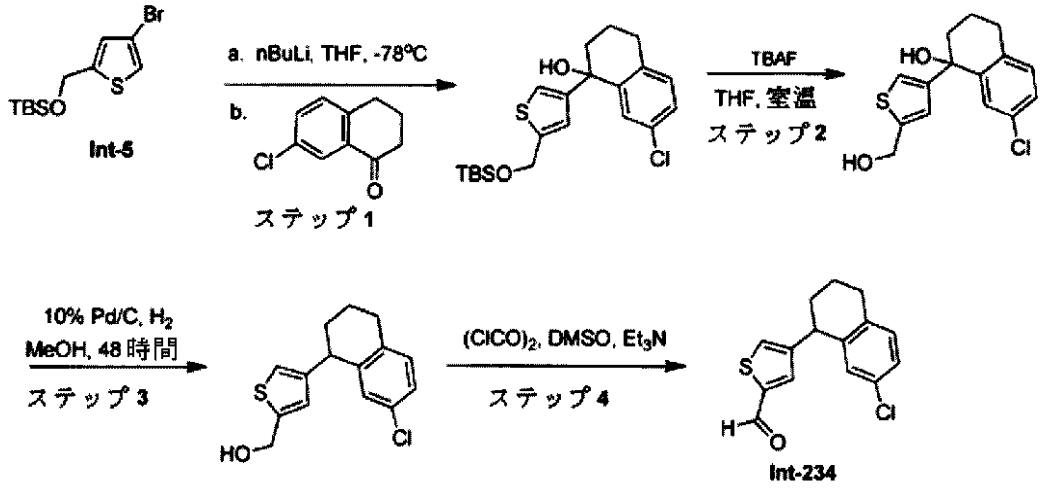
ステップ２：４－（２－メトキシ－５，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ［３，４－ｂ］ピリジン－８－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

ステップ４を、実施例９７、ステップ４において記載した様式と類似の様式で、上記出発物質から開始して行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．７０（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．０９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ）。

【０６１２】

実施例１１２：４－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２３４

【化１７８】



ステップ１及び２を、実施例９７、ステップ１及び２において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－５及び市販の７－クロロ－１－テトラロンから開始して行った。ステップ３及び４は、次のとおりに行った：

【０６１３】

ステップ３：［４－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－２－チエニル］メタノール

Ｐａｒｒボトルに、［４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロナフタレン－１－イル）－２－チエニル］メタノール（上記ステップ２の生成物、０．５１２ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、及びメタノール（１００ｍＬ）を装入し、内容物を窒素で脱気した。１０％パラジウム炭素（０．２５０ｇ）を添加し、その容器を真空でパージし、水素ガスを装入し、その混合物を水素雰囲気下、５３ｐｓｉで４８時間にわたって撹拌した。混合物を、セライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗製残渣に対して、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物０．１９２ｇ（４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．１１　－　７．０２　（ｍ，　２Ｈ），　６．９５　－　６．９１　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　－　６．７２　（ｍ，　２Ｈ），　４．８１　－　４．７２　（ｍ，　２Ｈ），　４．１４　－　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８８　－　２．７０　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５　－　１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９　－　１．６８　（ｍ，　２Ｈ）。

【０６１４】

ステップ４：４－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

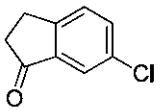
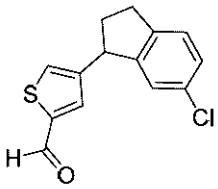
１００ｍＬ丸底フラスコに、窒素下で、ＤＣＭ（４．８９ｍＬ）及び塩化オキサリル（０．１８２ｍＬ、２．１５ｍｍｏｌ）を装入し、内容物を－６０℃に冷却した。ジメチルスルホキシド（０．３３３ｍＬ、４．６９ｍｍｏｌ）を、撹拌しながら滴下添加し、続いて、［４－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－２－チエニル］メタノール（０．５４５ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２．５１ｍＬ）溶液を緩徐な流れで添加した。反応物を１０分間にわたって－６０℃で撹拌した。トリエチルアミン（１．３６ｍＬ、９．７７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温に加温した。その混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$に注ぎ入れ、層を分離し、水層をＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生じた残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の油（０．４８９ｇ、９０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８９　－　９．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５４　－　７．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．２７　（ｍ，

１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８７（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１５（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．６９（ｍ，３Ｈ）。

【０６１５】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例１１２において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した：

【表４２－１】

ブロミド、ケトン（出発物質）	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ
Ｉｎｔ－５、 	 Ｉｎｔ－２３５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．８７（ｄ，Ｊ＝１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｔ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８３（ｍ，１

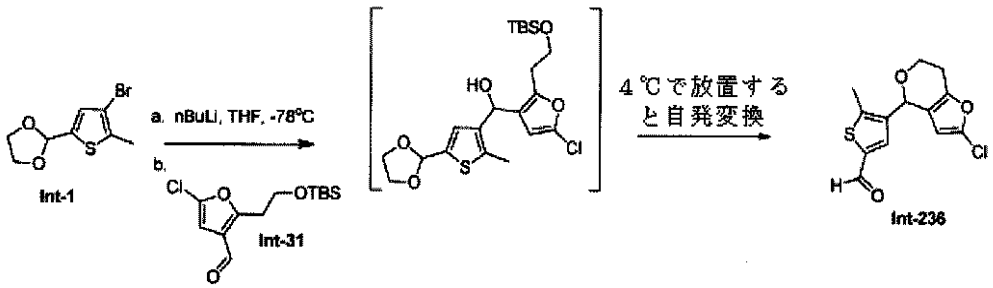
【表４２－２】

		H），２．６０－２．５０（m，１H），２．１９－２．０５（m，１H）。

【０６１６】

実施例１１３：４－（２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２３６

【化１７９】



４－（２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

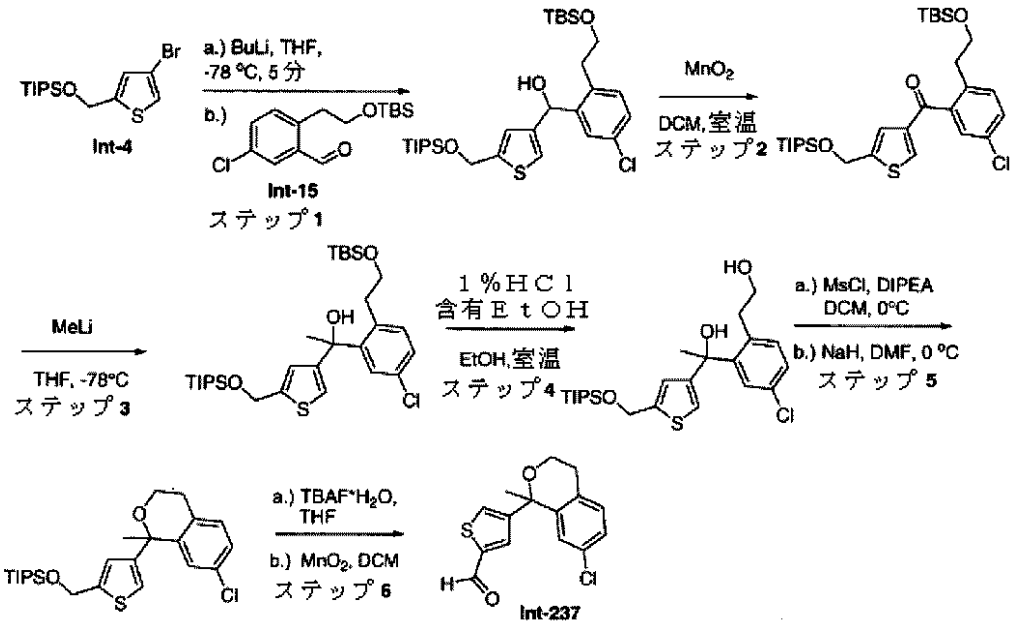
オーブン乾燥させた１００ｍＬ三つ口丸底フラスコに、ブロミドＩｎｔ－１（４５９．７ｍｇ、１．８４５ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（７．１９ｍＬ）を添加した。その溶液をアルゴン下で－７８℃に冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．７９４９ｍＬ、１．９８７ｍｍｏｌ）を、温度を－７０℃以下に維持しながら滴下添加し、生じた混合物を１０分間にわたって撹拌した。アルデヒドＩｎｔ－３１（４１０．０ｍｇ、１．４１９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．８０ｍＬ）溶液を添加し、生じた溶液を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物を水でクエンチし、室温に加温した。その二相混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、中間体［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロ－３－フリル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－メタノール（３５２ｍｇ、５４％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．０７　（ｓ，　１Ｈ），　５．９９　（ｓ，　１Ｈ），　５．８６　（ｓ，　１Ｈ），　５．６９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１５　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　－　３．９５　（ｍ，　２Ｈ），　３．８５　－　３．７９　（ｍ，　２Ｈ），　３．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０２　－　２．８５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ），　０．８７　（ｓ，　９Ｈ），　０．０４　（ｓ，　６Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ＋Ｈ）　４４１／４４３。この中間体を冷蔵庫内で６３時間にわたって保存し、その間に、油がオレンジ色になり、ＬＣ／ＭＳ分析は、自発的な脱シリル化、環化、及びアセタール脱保護が生じたことを示した。そのオレンジ色の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、４－（２－クロロ－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｃ］ピラン－４－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド１４３ｍｇ（３６％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホル

ム－ｄ）　δ　９．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　（ｓ，　１Ｈ），　５．８３　（ｓ，　１Ｈ），　５．６１　（ｓ，　１Ｈ），　４．２１　－　４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９６　－　３．８５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９７　－　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　－　２．６４　（ｍ，　１Ｈ），　２．５８　（ｓ，　３Ｈ）；　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　（Ｍ＋Ｈ）　２８３．０／２８５．０。

【０６１７】

実施例１１４：４－（７－クロロ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２３７

【化１８０】



ステップ１を、実施例９８、ステップ１において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－４及びアルデヒドＩｎｔ－１５から開始して行って、［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）メタノールを得た。ステップ２～６は、次のとおりに行った：

【０６１８】

ステップ２：［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）メタノン

［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）メタノール（９５０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、室温でＭｎＯ２（１．４５ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１６時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケークをＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（８０ｇ、３分間にわたって０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで、次いで５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速５０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物７２２ｍｇ（７６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．３，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．９７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．６４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．２１　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．０５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　１８Ｈ），　０．７６　（ｓ

，　９Ｈ），　－０．１３　（ｓ，　６Ｈ）。

【０６１９】

ステップ３：１－［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）エタノール

［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）メタノン（７２０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、－７８℃、アルゴン雰囲気下で、１．６ＭのＭｅＬｉ含有Et_2O溶液（０．８７ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を水（８０ｍＬ）の添加によってクエンチし、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇ、５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、生成物３５１ｍｇ（４７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６２　（ｓ，　１Ｈ），　５．７３　（ｓ，　１Ｈ），　４．８３　（ｓ，　２Ｈ），　３．３９　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．７２　（ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．７８　（ｓ，　３Ｈ），　１．１８　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１８Ｈ），　０．８０　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０９　（ｓ，　６Ｈ）。

【０６２０】

ステップ４：１－［５－クロロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）エタノール

１－［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）エタノール（３４０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（５．０ｍＬ、８５．６ｍｍｏｌ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（５．００ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、その水性混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物２１８ｍｇ（８０％）を無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　２．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６１　（ｓ，　１Ｈ），　５．７７　（ｓ，　１Ｈ），　４．８３　（ｓ，　２Ｈ），　４．５３　（ｔ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３１　（ｓ，　２Ｈ），　２．７６　－　２．６６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６５　－　２．５５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　（ｓ，　３Ｈ），　１．１４　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．００　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１８Ｈ）。

【０６２１】

ステップ５：｛［４－（７－クロロ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－２－チエニル］メトキシ｝（トリイソプロピル）シラン

１－［５－クロロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－１－（５－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－３－チエニル）エタノール（１８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチル

アミン（０．１３ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化メタンスルホニル（３２．７ｕＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を水（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＤＭＦ（２．０ｍＬ）中に溶解させ、その混合物を０℃に冷却した。その溶液に、０℃で６０％ＮａＨ含有鉱油（３０．７ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、２分間にわたって０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで、次いで、１５分かけて１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物６８ｍｇ（３９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２０ － ７．１２ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．８７ （ｓ， １Ｈ）， ６．６８ （ｄ， Ｊ ＝ １．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．９１ （ｄ， Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．８７ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ １１．６， ５．９， ３．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７３ － ３．６３ （ｍ， １Ｈ）， ２．９９ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ １６．２， １０．２， ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．６４ （ｄｔ， Ｊ ＝ １６．４， ３．３ Ｈｚ， １Ｈ）， １．８２ （ｓ， ３Ｈ）， １．１９ － １．１０ （ｍ， ３Ｈ）， １．０７ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， １８Ｈ）。

【０６２２】

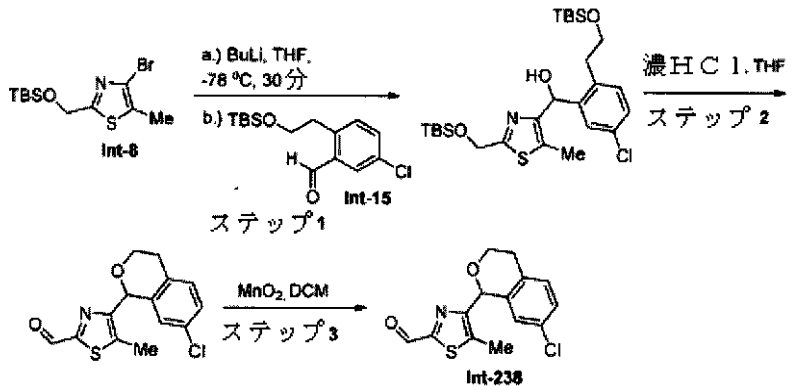
ステップ６：４－（７－クロロ－１－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

ステップ６を、実施例３５、ステップ４において記載した様式と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８９ （ｓ， １Ｈ）， ７．７３ （ｓ， １Ｈ）， ７．３２ （ｓ， １Ｈ）， ７．２２ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．２， ２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１６ － ７．０８ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９３ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ １１．６， ５．７， ３．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７０ － ３．５９ （ｍ， １Ｈ）， ３．０１ （ｄｄｄ， Ｊ ＝ １５．９， ９．８， ５．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．６９ （ｄｔ， Ｊ ＝ １６．４， ３．６ Ｈｚ， １Ｈ）， １．８８ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６２３】

実施例１１５：４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２３８

【化１８１】



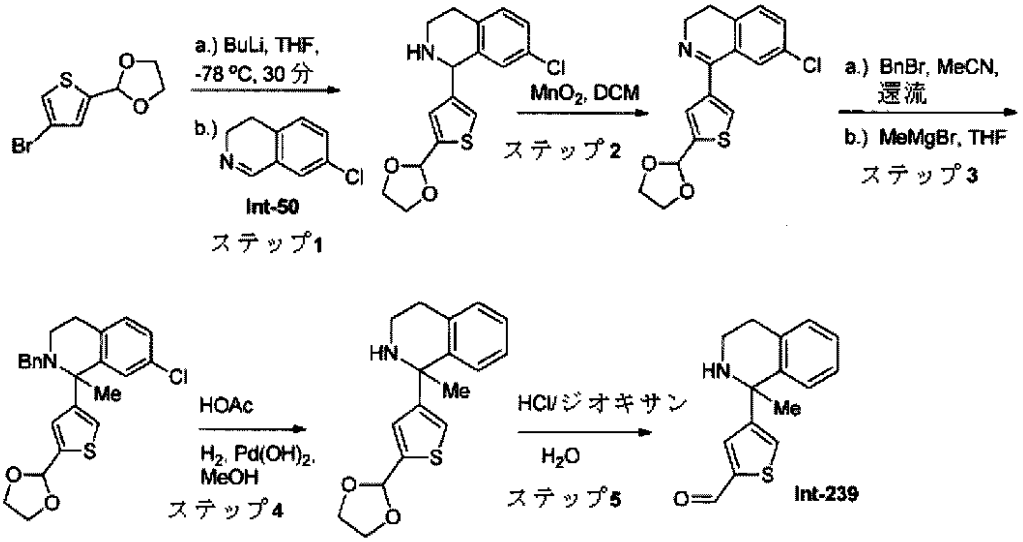
ステップ１及び２を、実施例９６において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－８及びアルデヒドＩｎｔ－１５から開始し、ステップ２のＴＦＡの代わりにＨＣｌ／ＴＨＦを使用して行った。ステップ３を、実施例９９、ステップ４ｂにおいて記載した様式と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭ

ＳＯ－ｄ$_6$）δ９．７８（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．１１（ｓ，１Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ）。

【０６２４】

実施例１１６：４－（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２３９

【化１８２】



ステップ１及び２：７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン

ステップ１を、実施例１００、ステップ１において記載した様式と類似の様式で、出発物質として２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン及びイミンＩｎｔ－５０から開始して行った。ステップ２を、実施例９９、ステップ４ｂにおいて記載した様式と類似の様式で行った。ＬＣＭＳ（ＦＡ）Ｍ＋１　３２０。

【０６２５】

ステップ３：２－ベンジル－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン（０．１７３ｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）含有ＣＨ$_3$ＣＮ（２０．０ｍＬ、３８３ｍｍｏｌ）溶液に、臭化ベンジル（０．１２０ｇ、０．７０３ｍｍｏｌ）を添加し、その溶液を還流状態で２時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をＴＨＦ（３０．０ｍＬ、３．７０Ｅ２ｍｍｏｌ）中に懸濁させた。３．００Ｍの臭化メチルマグネシウム含有エーテル（０．５４１ｍＬ、１．６２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３時間にわたって撹拌した。飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液３０ｍｌに注ぐことによってクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ３０ｍｌで２回抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム（４０ｇ、溶離液は２０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物（０．１４３ｇ、６２％）を得た。ＬＣＭＳ（ＡＡ）Ｍ＋１　４２６

【０６２６】

ステップ４：１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

２－ベンジル－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．７２２ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）含有メタノール（４０．０ｍＬ、９８７ｍｍｏｌ）及び酢酸（１．００

ｍＬ、１７．６ｍｍｏｌ）の溶液に、２０％水酸化パラジウム０．２０ｇを添加し、反応混合物を水素雰囲気（バルーン圧力）下で終夜撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム（４０ｇ、溶離液は２０～１００％のＥｔＯＡｃヘキサン）によって精製して、標題化合物（１３８ｍｇ、２４％）を得た。ＬＣＭＳ （ＡＡ） Ｍ＋１ ３０２。

【０６２７】

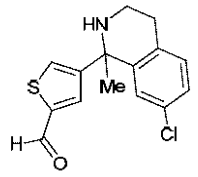
ステップ５：（１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－１－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１１０８ｇ、０．３６７６ｍｍｏｌ）含有水溶液（１．０ｍＬ、５６ｍｍｏｌ）に、トルエンスルホン酸（１５．０ｍＬ、９３．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を水５０ｍｌに注ぎ入れ、ＤＣＭ２０ｍｌで２回抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液２０ｍｌで洗浄し、次いで、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（７５ｍｇ、収率８０％）を得た。ＬＣＭＳ （ＡＡ） Ｍ＋１ ２５８。

【０６２８】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例１１６において記載した様式と類似の様式で調製したが、ただし、ステップ４は行わなかった：

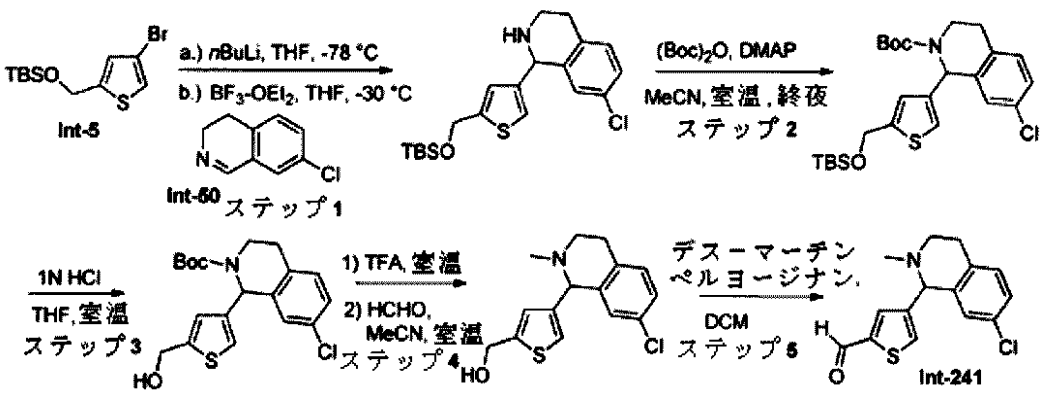
【表４３】

エントリー	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ
1	 Ｉｎｔ－２４０	ＬＣＭＳ （ＡＡ） Ｍ＋１ ２９２

【０６２９】

実施例１１７：４－（７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２４１

【化１８３】



ステップ１、２、及び３：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－［５－（ヒドロキシメチル）－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

ステップ１及び２を、実施例１００、ステップ１及び２において記載した様式と類似の

様式で、Ｉｎｔ－５及びイミンＩｎｔ－５０から開始して行った。ステップ３を、実施例９７、ステップ４において記載した様式と類似の様式で行った。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１４ － ７．０２ （ｍ， ３Ｈ），６．７８ － ６．７２ （ｍ， ２Ｈ），４．７５ （ｓ， ２Ｈ），４．３０ （ｓ， １Ｈ），３．１５ － ３．０２ （ｍ， ２Ｈ），２．８４ － ２．７５ （ｍ， １Ｈ），２．６１ （ｓ， １Ｈ），２．６０ － ２．５３ （ｍ， １Ｈ），２．２７ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６３０】

ステップ４：［４－（７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）－２－チエニル］メタノール

ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－［５－（ヒドロキシメチル）－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（２２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）含有ＴＦＡ（４．００ｍＬ、５１．９ｍｍｏｌ）溶液を５分間にわたって室温で撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をトルエンと共に２回共沸させ、残渣を高真空下で２時間にわたって乾燥させた。残渣をCH_3CN（５．０ｍＬ）中に溶解させ、その時点で、室温で１０Ｍのホルムアルデヒド水溶液（０．２４ｍＬ、２．９０ｍｍｏｌ）を、続いて、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２４６ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、１％～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭで溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物１５０ｍｇ（８８％）を無色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．１４ － ７．０２ （ｍ， ３Ｈ），６．７８ － ６．７２ （ｍ， ２Ｈ），４．７５ （ｓ， ２Ｈ），４．３０ （ｓ， １Ｈ），３．１５ － ３．０２ （ｍ， ２Ｈ），２．８４ － ２．７５ （ｍ， １Ｈ），２．６１ （ｓ， １Ｈ），２．６０ － ２．５３ （ｍ， １Ｈ），２．２７ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６３１】

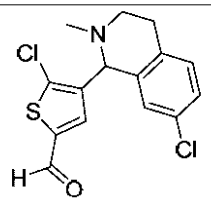
ステップ５：４－（７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

［４－（７－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）－２－チエニル］メタノール（１４５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（３１４ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、５分間にわたって１０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭで、次いで、３０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭへと勾配させて溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物８０ｍｇ（６０％）を無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ９．８３ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５ （ｓ，１Ｈ），７．６８ （ｄ，Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１ － ７．１２ （ｍ，２Ｈ），６．７３ （ｓ，１Ｈ），４．６１ （ｓ，１Ｈ），３．１５ － ３．０５ （ｍ，２Ｈ），２．９５ － ２．８５ （ｍ，１Ｈ），２．７２ － ２．６２ （ｍ，１Ｈ），２．２９ （ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２９２．３ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６３２】

下記の表に列挙されている化合物を、実施例１１７において記載した様式と類似の様式で、ブロミドＩｎｔ－６で開始して調製した：

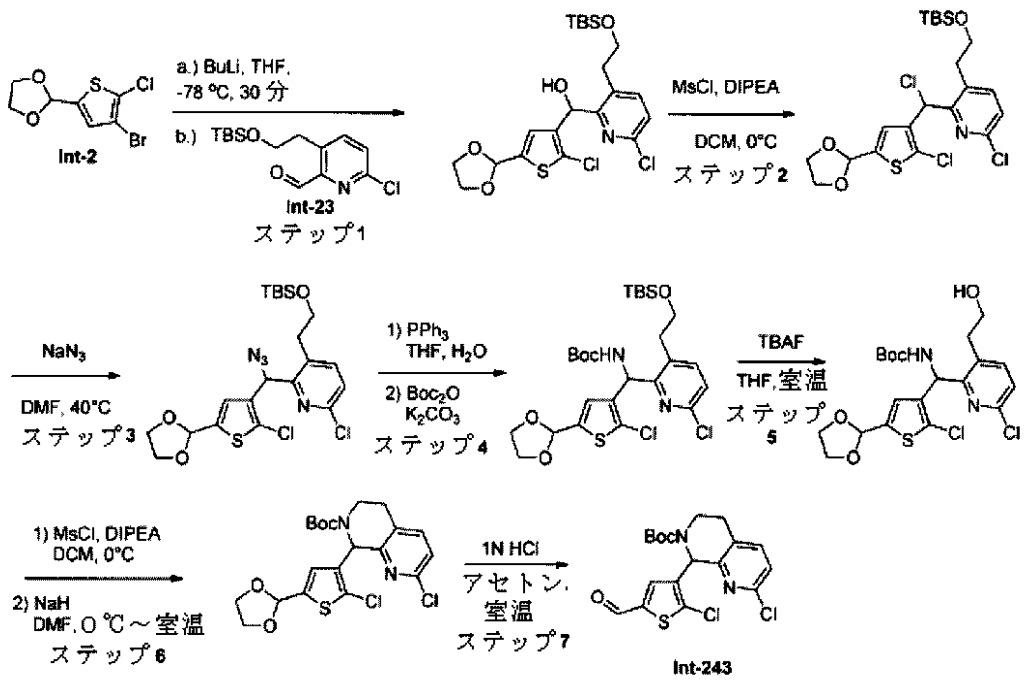
【表４４】

エントリー	生成物（Ｉｎｔ番号）	ＬＣ／ＭＳデータ
1	 Ｉｎｔ－２４２	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３２６．２（Ｍ＋Ｈ）

【０６３３】

実施例１１８：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－８－（２－クロロ－５－ホルミル－３－チエニル）－５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－カルボキシラート　Ｉｎｔ－２４３

【化１８４】



ステップ１：［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン－２－イル］［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メタノール

ステップ１を、実施例９６、ステップ１において記載した様式と類似の様式で、Ｉｎｔ－２及びアルデヒドＩｎｔ－２３から開始して行った。残りのステップは、次のとおりに行った：

【０６３４】

ステップ２：３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロ－２－｛クロロ［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝ピリジン

［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン－２－イル］［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－

チエニル］メタノール（２７０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（６．０ｍＬ）溶液に、０℃でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化メタンスルホニル（４４．７ｕＬ、０．５８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１６時間にわたって撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物２３１ｍｇ（８２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．７７ （ｄ， Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．４１ （ｓ， １Ｈ），６．５８ （ｓ， １Ｈ），６．０２ （ｓ， １Ｈ），４．０５ － ３．９６ （ｍ， ２Ｈ），３．９６ － ３．８９ （ｍ， ２Ｈ），３．８６ （ｄｔ， Ｊ ＝ １１．３， ５．８ Ｈｚ， １Ｈ），３．７７ － ３．６９ （ｍ， １Ｈ），２．９４ （ｔ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ），０．７７ （ｓ， ９Ｈ），－０．１１ （ｓ， ３Ｈ），－０．１２ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６３５】

ステップ３：２－｛アジド［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝－３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン

３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロ－２－｛クロロ［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝ピリジン（２２５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．０ｍＬ）溶液に、室温でアジ化ナトリウム（４３．１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって４０℃で撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ（１：１）溶液（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２４ｇ、５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物２２２ｍｇ（９７％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．７６ （ｄ， Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， １Ｈ），７．５１ （ｄ， Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ， １Ｈ），７．０１ （ｓ， １Ｈ），６．０４ （ｓ， １Ｈ），５．９８ （ｓ， １Ｈ），４．０３ － ３．９４ （ｍ， ２Ｈ），３．９４ － ３．８５ （ｍ， ２Ｈ），３．７６ （ｄｔ， Ｊ ＝ １０．６， ５．５ Ｈｚ， １Ｈ），３．５８ （ｄｔ， Ｊ ＝ １０．１， ６．７ Ｈｚ， １Ｈ），２．７７ （ｔ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ２Ｈ），０．７７ （ｓ， ９Ｈ），－０．１２ （ｓ， ３Ｈ），－０．１４ （ｓ， ３Ｈ）。

【０６３６】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル｛［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン－２－イル］［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝カルバマート

２－｛アジド［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝－３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン（１．５２ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液に、室温で水（２．００ｍＬ、１１１ｍｍｏｌ）を、続いて、PPh_3（８５０ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１１時間にわたって撹拌した。その混合物に、室温でK_2CO_3（６１１ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を、続いて、Boc_2O（９６５ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を１２時間にわたって撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（８０ｇ、１５分間にわたって５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサ

ンで、次いで、１０分かけて３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物１．６２ｇ（９３％）を無色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　６．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９４　（ｓ，　１Ｈ），　４．０４　－　３．９４　（ｍ，　２Ｈ），　３．９４　－　３．８５　（ｍ，　２Ｈ），　３．８２　－　３．６７　（ｍ，　２Ｈ），　２．９５　－　２．７７　（ｍ，　２Ｈ），　１．３６　（ｓ，　９Ｈ），　０．７９　（ｓ，　９Ｈ），　－０．１０　（ｓ，　３Ｈ），　－０．１２　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６３７】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル｛［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］［６－クロロ－３－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］メチル｝カルバマート

ｔｅｒｔ－ブチル｛［３－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－６－クロロピリジン－２－イル］［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］メチル｝カルバマート（１９０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．０ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ水和物（１０８ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１２ｇ、５分間にわたって５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで、次いで、１０分かけて８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物１４８ｍｇ（９７％）を無色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　６．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．９４　（ｓ，　１Ｈ），　４．７７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０１　－　３．９５　（ｍ，　２Ｈ），　３．９５　－　３．８６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６２　－　３．５２　（ｍ，　２Ｈ），　２．８８　－　２．７１　（ｍ，　２Ｈ），　１．３６　（ｓ，　９Ｈ）。

【０６３８】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－８－［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル｛［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］［６－クロロ－３－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－イル］メチル｝カルバマート（５００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、０℃でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３７ｍＬ、２．１０ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化メタンスルホニル（０．０９ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０分間にわたって撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＭＦ（７．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、その溶液に、０℃で６０％ＮａＨ含有鉱油（６３．１ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１８時間にわたって室温で撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｇｏｌｄ　４０ｇ、２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離、流速３５ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物４４５ｍｇ（９３％）を無色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９１　（ｓ，　１Ｈ），

６．１２（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。

【０６３９】

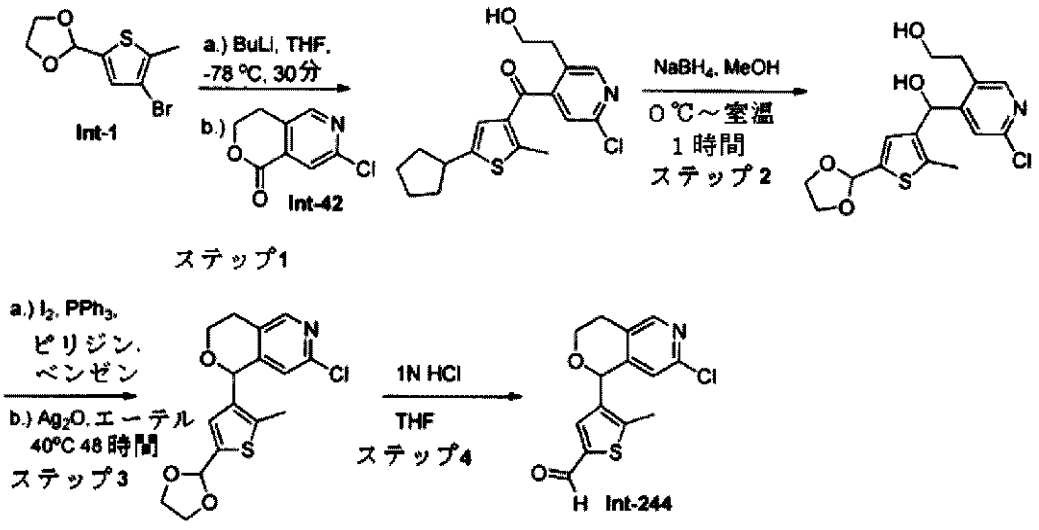
ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－８－（２－クロロ－５－ホルミル－３－チエニル）－５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－８－［２－クロロ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－３－チエニル］－５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－カルボキシラート（４７０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）含有アセトン（１８．８ｍＬ）溶液に、室温で１．０ＭのＨＣｌ水（５．００ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１５時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物を真空中で濃縮した。生じた水性混合物を分液漏斗に移し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇ、１０分間にわたって３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで、次いで、１０分かけて５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンへと勾配させて溶離、流速４０ｍＬ／分）によって精製して、標題化合物４１１ｍｇ（９７％）を無色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７２（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），４．１９－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８７（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【０６４０】

実施例１１９：５－クロロ－４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピリジン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２４４

【化１８５】



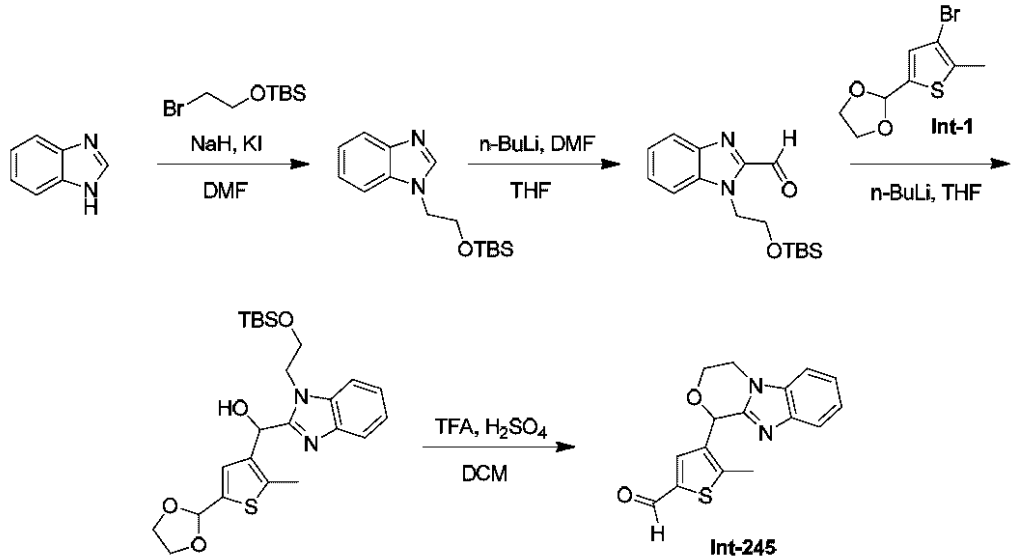
ステップ１及び２を、実施例９８、ステップ１及び２において記載した様式と類似の様式で、適切な出発物質Ｉｎｔ－１及びＩｎｔ－４２から開始して行った。ステップ３及び４を、実施例９７、ステップ３及び４と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ９．７４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．９５（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．５，３．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，９．３，４．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．２，９．３，５

．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．９０　－　２．７９　（ｍ，　１Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６４１】

実施例１２０：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［４，５］イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２４５

【化１８６】



ステップ１：１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール

丸底フラスコ内に、１Ｈ－ベンゾイミダゾール（０．８０２ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）を溶解させたＤＭＦ（２０．０ｍＬ）を添加し、その溶液に、０℃で水素化ナトリウム（０．５４３ｇ、１３．５７ｍｍｏｌ）を緩徐に添加した。そのスラリーに、ヨウ化カリウム（３．３８ｇ、２０．３５ｍｍｏｌ）及び（２－ブロモエトキシ）－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン（Ｉｎｔ－１、２．９１ｍＬ、１３．５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４０℃で終夜加熱した。メタノール（３ｍＬ）を添加して、反応物をクエンチし、その溶液を水に注ぎ入れた。次いで、これを、ＥｔＯＡｃ（３×）を使用して抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇカラム、１５分かけて３０～１００％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、標題化合物１．１５ｇ（６１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．１１　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５７　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　４．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０８　（ｔ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　０．９６　（ｓ，　９Ｈ），　０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

【０６４２】

ステップ２：１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－カルボアルデヒド

フラスコ内で、１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（１．０５ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００．０ｍＬ）中に溶解させ、－７８℃に冷却した。－７８℃でシリンジを介して、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．２８ｍＬ、５．７０ｍｍｏｌ）溶液を添加した。次いで、その溶液に、－７８℃でＤＭＦ（０．８３３ｇ、１１．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間にわたって撹拌し、次いで、酢酸（０．６８４ｇ、１１．３９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ１ｍＬを添加して、反応物をクエンチした。溶媒を除去し、残渣をＩＳＣＯシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（８０ｇカラム、０～５０％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、標題化合物０．８２３ｇ（７１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．３６ （ｓ， １Ｈ），８．１５ （ｄｔ，Ｊ ＝ ８．２，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８１ （ｄｔ，Ｊ ＝ ８．４，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，７．１，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．２，７．０，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．９６ （ｔ，Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ，２Ｈ），４．２２ （ｔ，Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ，２Ｈ），０．９４ （ｓ，９Ｈ），０．００ （ｓ，６Ｈ）。

【０６４３】

ステップ３：［１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾｌ－２－イル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール

２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．９５ｍＬ、４．８８ｍｍｏｌ）溶液を、フラスコに添加し、ＴＨＦ（６０．０ｍＬ）中に溶解させた。その混合物を、－７８℃に冷却し、その溶液に、１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－カルボアルデヒド（０．８２５ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を溶解させたＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を迅速に添加した。生じた溶液を５分間にわたって撹拌し、次いで、その溶液に、－７８℃で２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（０．９４５ｇ、３．７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０分間にわたって撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出し、合わせた有機層を濃縮乾固した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇカラム、１５分かけて０～１００％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、標題化合物０．７３２ｇ（５７％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ４７５．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６４４】

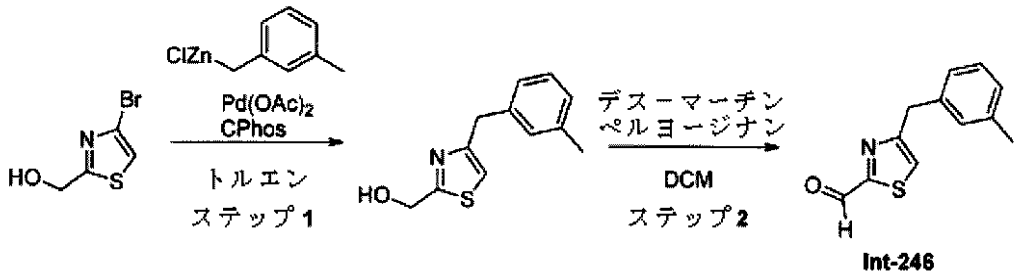
ステップ４：４－（３，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［４，５］イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

［１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール（０．７２１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３．０ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、ＴＦＡ（１０．０ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって室温で撹拌した。次いで、反応物に９８％H_2SO_4（４ｍＬ）を添加し、生じた混合物を室温で６時間にわたって撹拌した。その溶液を水に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、有機層を濃縮乾固した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０ｇカラム、１５分かけて５０～１００％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、標題化合物０．１８７ｇ（４１％）を得た。ＬＣＭＳ （ＡＡ）： ｍ／ｚ ＝ ２９９．０ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６４５】

実施例１２１：４－（３－メチルベンジル）－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－２４６

【化１８７】



ステップ１：［４－（３－メチルベンジル）－１，３－チアゾール－２－イル］メタノール

マイクロ波反応管に、（４－ブロモ－チアゾール－２－イル）－メタノール（３００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２４．３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及び２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル（ＣＰｈｏｓ）（７４．３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を装入し、内容物をトルエン（５．０ｍＬ）中に溶解させた。この反応容器をアルゴンでパージし、次いで、キャップで密閉した。この混合物に、室温で０．５Ｍの３－メチルベンジル亜鉛クロリド含有ＴＨＦ（７．７３ｍＬ、３．８７ｍｍｏｌ）を滴下添加し、生じた混合物を４時間にわたって室温で撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を０．５Ｎ　ＨＣｌで、続いて、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９４ｍｇ（２８％）を薄黄色の粘着性の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．２０　（ｔ，Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１０　－　７．０２　（ｍ，　３Ｈ），　６．７９　（ｓ，　１Ｈ），　４．９２　（ｄ，Ｊ　＝　４．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．０７　（ｓ，　２Ｈ），　２．５９　－　２．５０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６４６】

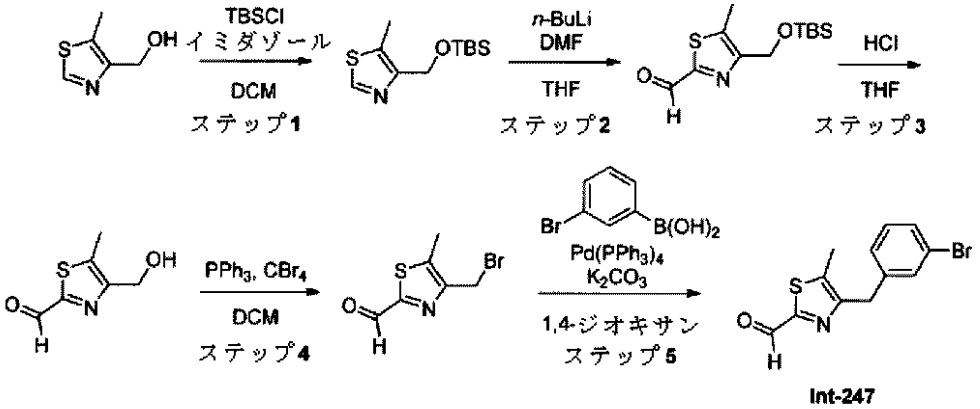
ステップ２：４－（３－メチルベンジル）－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。

［４－（３－メチルベンジル）－１，３－チアゾール－２－イル］メタノール（１７０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（４９３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、その混合物をＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。その懸濁液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１５７ｍｇ（９３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．１８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　－　７．０４　（ｍ，　３Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　２．３４　（ｓ，　３Ｈ）

【０６４７】

実施例１２２：４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２４７

【化１８８】



ステップ１：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－１，３－チアゾール。

（５－メチルチアゾール－４－イル）メタノール（４３１ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温でイミダゾール（３４１ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ）を、続いて、ＴＢＳＣｌ（５５３ｍｇ、３．６７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を０．５Ｍ ＨＣｌの添加によってクエンチし、その混合物をＤＣＭ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５０７ｍｇを無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．５２ （ｓ， １Ｈ）， ４．８２ （ｓ， ２Ｈ）， ２．５０ （ｓ， ３Ｈ）， ０．９１ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０９ （ｓ， ６Ｈ）。

【０６４８】

ステップ２：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。

４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－１，３－チアゾール（４５５ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）溶液に、－７８℃、アルゴン雰囲気下で、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．７９ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でＤＭＦ（０．１６ｍＬ、２．０６ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３６０ｍｇを薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．８７ （ｓ， １Ｈ）， ４．８７ （ｓ， ２Ｈ）， ２．６０ （ｓ， ３Ｈ）， ０．９１ （ｓ， ９Ｈ）， ０．１１ （ｓ， ６Ｈ）。

【０６４９】

ステップ３：４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。

４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド（３６０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．５ｍＬ）溶液に、３．０ＭのＨＣｌ（０．７２ｍＬ、２．１６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって室温で撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は６０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１

１２ｍｇを無色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８８　（ｓ，　１Ｈ），　４．７９　（ｓ，　２Ｈ），　２．５７　（ｓ，　３Ｈ），　２．４６　－　２．０７　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）。

【０６５０】

ステップ４：４－（ブロモメチル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。

４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド（５４２ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１５．０ｍＬ）溶液に、室温でＰＰｈ$_{3}$（１．０９ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を、続いて、ＣＢｒ$_{4}$（１．３７ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４９３ｍｇを無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．８４　（ｓ，　１Ｈ），　４．８５　（ｓ，　２Ｈ），　２．５８　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５１】

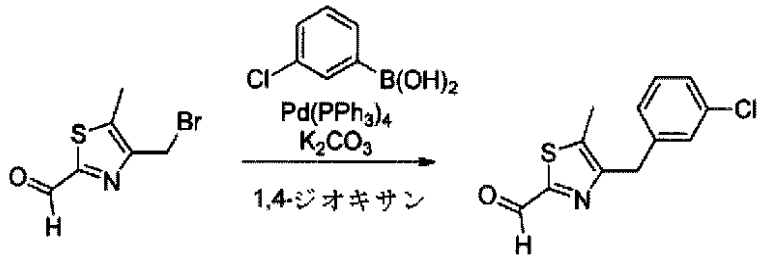
ステップ５：４－（３－ブロモベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。

マイクロ波反応バイアルに、４－（ブロモメチル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド（４９３ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）、３－ブロモフェニルボロン酸（５６２ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６１９ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１２９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を装入した。そのバイアルに、室温で１，４－ジオキサン（１６．４ｍＬ）を、続いて、水（３．３ｍＬ）を添加した。そのバイアルをアルゴン雰囲気下でキャップで密閉した後に、反応物を７０℃で９０分間にわたって油浴中で加熱した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。懸濁液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって、続いて、分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物２３７ｍｇを薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ＝２９８．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０６５２】

実施例１２３：４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２４８

【化１８９】



Int-248

ステップ１：４－（３－クロロベンジル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド

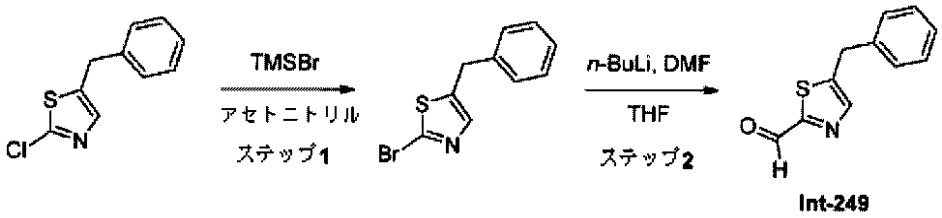
マイクロ波反応バイアルに、４－（ブロモメチル）－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド（２２５ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、３－クロロフェニルボロン酸（１９２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２８３ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（５９．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を装入した。そのバイアルに、室温で１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）を、続いて、水（１．５ｍＬ）を添加した。そのバイアルをアルゴン雰囲気下でキャップで密閉した後に、反応物を７０℃で１時間

にわたって加熱した。反応物を水の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。懸濁液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１５１ｍｇ（５６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１７　（ｍ，　３Ｈ），　７．１０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５３】

実施例１２４：５－ベンジル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－２４９

【化１９０】



ステップ１：５－ベンジル－２－ブロモ－１，３－チアゾール。

ブロモトリメチルシラン（２．２０ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）を、５－ベンジル－２－クロロ－１，３－チアゾール（０．７０ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）含有ＭｅＣＮ（１０．０ｍＬ）溶液に添加した。その溶液を６０℃で終夜加熱した。次いで、溶媒を、回転蒸発器を介して除去した。生じた固体を１Ｎ　ＮａＯＨで洗浄し、固体を濾過によって収集した。固体を、水で洗浄し、次いで、オーブン内で終夜乾燥させて、標題化合物７８０ｍｇ（９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４３　－　７．１６　（ｍ，　６Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ）。

【０６５４】

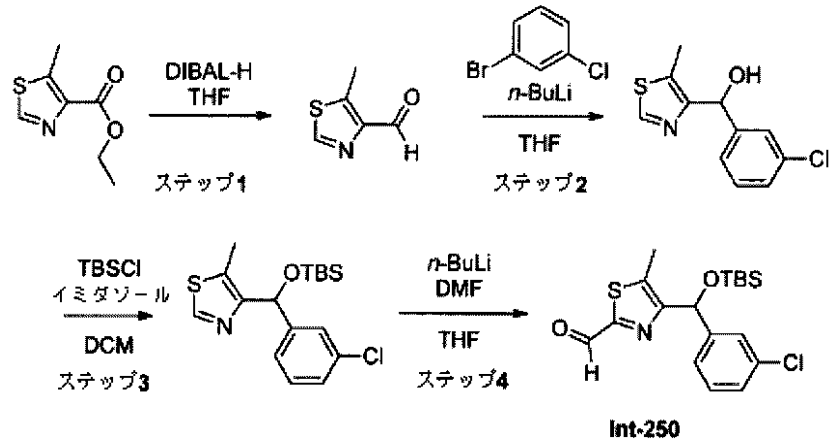
ステップ２：５－ベンジル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。

５－ベンジル－２－ブロモ－１，３－チアゾール（２５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、－７８℃、アルゴン雰囲気下で２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．４３ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）を滴下添加し、生じた茶色の溶液を－７８℃で３０分間にわたって維持した。その混合物にＤＭＦ（０．７６ｍＬ、９．８４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．００ｍＬ）溶液を滴下添加した。３０分後に、反応物を飽和NH_4Clでクエンチした。この混合物を室温に加温し、撹拌した。これを、水で希釈し、次いで、水層をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１５７ｍｇ（７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．９０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．１８　（ｍ，　５Ｈ），　４．２４　（ｓ，　２Ｈ）。

【０６５５】

実施例１２５：４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド。Ｉｎｔ－２５０

【化１９１】



ステップ１：５－メチルチアゾール－４－カルボアルデヒド。

エチル５－メチルチアゾール－４－カルボキシラート（７９４ｍｇ、５．０５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２１．６ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下、－７８℃で１．０ＭのＤＩＢＡＬ－Ｈ含有トルエン（５．５６ｍＬ、５．５６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を、－７８℃にて水（１２．４ｍＬ）でクエンチした。反応物を室温に加温した。反応物を飽和Ｒｏｃｈｅｌｌｅ塩含有水３００ｍＬに注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで希釈した。層を１時間にわたって一緒に撹拌した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物６４２ｍｇ（５４％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　１０．２２　（ｓ，　１Ｈ），　８．６２　（ｓ，　１Ｈ），　２．８３　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５６】

ステップ２：ｒａｃ－（３－クロロフェニル）（５－メチル－１，３－チアゾール－４－イル）メタノール。

３－クロロブロモベンゼン（０．６５ｍＬ、５．５０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２４ｍＬ）を－７８℃、アルゴン雰囲気下で冷却した。その溶液に、２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．３１ｍＬ、５．７８ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その溶液を－７８℃で３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、５－メチルチアゾール－４－カルボアルデヒド（３５０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１２．３ｍＬ）溶液を添加し、反応物を－７８℃で１時間にわたって撹拌した。生じた混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物６６０ｍｇ（５６％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．０１　（ｓ，　１Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　２４１．９　（Ｍ　＋　１）。

【０６５７】

ステップ３：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール。

ｒａｃ－（３－クロロフェニル）（５－メチル－１，３－チアゾール－４－イル）メタノール（３７２ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温でイミダゾール（２７９ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を、続いて、ＴＢＳＣｌ（２５７ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によっ

て精製して、標題化合物５４９ｍｇ（７４％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．５１　（ｓ，　１Ｈ），　７．４０　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．２５　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．８，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．１４　（ｓ，　１Ｈ），　２．４３　（ｓ，　３Ｈ），　０．９２　（ｓ，　９Ｈ），　０．０８　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０７　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５８】

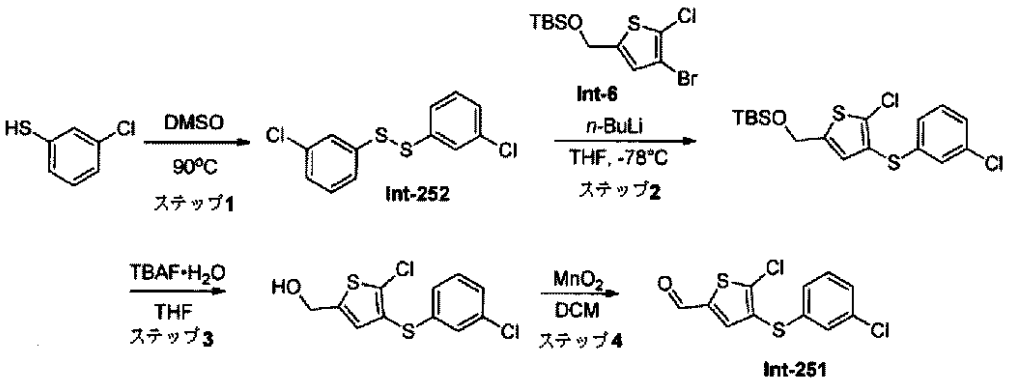
ステップ４：ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール－２－カルボアルデヒド

ｒａｃ－４－［｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝（３－クロロフェニル）メチル］－５－メチル－１，３－チアゾール（４０５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（９．０ｍＬ）溶液に、－７８℃、アルゴン雰囲気下で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．４８ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でＤＭＦ（０．１０ｍＬ、１．２９ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、Et_2O（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、生成物４３７ｍｇ（８７％）を無色透明の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．１９　（ｍ，　３Ｈ），　６．１９　（ｓ，　１Ｈ），　２．４８　（ｓ，　３Ｈ），　０．９３　（ｓ，　９Ｈ），　０．１０　（ｓ，　３Ｈ），　－０．０５　（ｓ，　３Ｈ）。

【０６５９】

実施例１２６：５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］チオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２５１

【化１９２】



ステップ１：ビス（３－クロロフェニル）ジスルフィド　Ｉｎｔ－２５２

３－クロロチオフェノール（３．７４ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）含有ＤＭＳＯ（１．８３ｍＬ、２５．８ｍｍｏｌ）の溶液を撹拌し、４時間にわたってアルゴン下、９０℃で加熱した。反応物を室温に冷却した。次いで、反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２×）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物３．６６ｇ（９８％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　７．６１　－　７．５６　（ｍ，　２Ｈ），　７．５３　－　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．４１　－　７．３５　（ｍ，　２Ｈ）。

【０６６０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－２－チエニル｝メトキシ）ジメチルシラン

三つ口１００ｍＬ丸底フラスコ内で、［（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）メ

トキシ］（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（Ｉｎｔ－６、０．２６８ｇ、０．７８４ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下でＴＨＦ（６．７００ｍＬ）中に溶解させ、その溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．３４５ｍＬ、０．８６２ｍｍｏｌ）を滴下添加し、黄色の溶液を－７８℃で３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、ビス（３－クロロフェニル）ジスルフィド（０．３３８ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を含む最小量のＴＨＦを添加し、反応物を１５分間にわたって撹拌した。次いで、反応物を飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、反応物を室温に加温した。その混合物をＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。黄色の油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０％～５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、不純な標題化合物４５４ｍｇを油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．２１ － ７．１０ （ｍ， ３Ｈ），７．０７ － ７．０２ （ｍ， １Ｈ），６．６９ （ｍ， １Ｈ），４．７６ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ， ２Ｈ），０．９２ （ｓ， ９Ｈ），０．１０ （ｓ， ６Ｈ）。

【０６６１】

ステップ３：｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－２－チエニル｝メタノール

ｔｅｒｔ－ブチル（｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－２－チエニル｝メトキシ）ジメチルシラン（４９６．０ｍｇ、１．２２３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１８．１ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ水和物（５１２．８ｍｇ、１．８３５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．４３ｍＬ）溶液を添加し、その黄色の溶液を１時間にわたって撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製し、次いで、再精製して（０～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）、標題化合物２７３ｍｇ（７３％）を濁った黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ７．３７ （ｔ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．３２ － ７．２８ （ｍ， １Ｈ），７．１９ － ７．１６ （ｍ， １Ｈ），７．１３ － ７．０９ （ｍ， １Ｈ），６．９５ － ６．９２ （ｍ， １Ｈ），５．７２ （ｔ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， １Ｈ），４．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．８，０．９ Ｈｚ， ２Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＡＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２７２．９ （Ｍ－ＯＨ）

【０６６２】

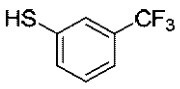
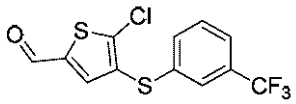
ステップ４：５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］チオフェン－２－カルボアルデヒド

｛５－クロロ－４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－２－チエニル｝メタノール（２７０．５ｍｇ、０．９２８８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３４．２４ｍＬ）溶液に、MnO_2（８０７．５ｍｇ、９．２８８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３時間にわたって室温で撹拌した。反応物を、セライトのパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃで複数回すすいだ。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．２２９ｇ（８５％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７５ （ｓ， １Ｈ），７．５４ （ｓ， １Ｈ），７．２５ － ７．２２ （ｍ， ３Ｈ），７．１６ － ７．１１ （ｍ， １Ｈ）。

【０６６３】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ１において、列挙されている出発チオールから開始して調製した：

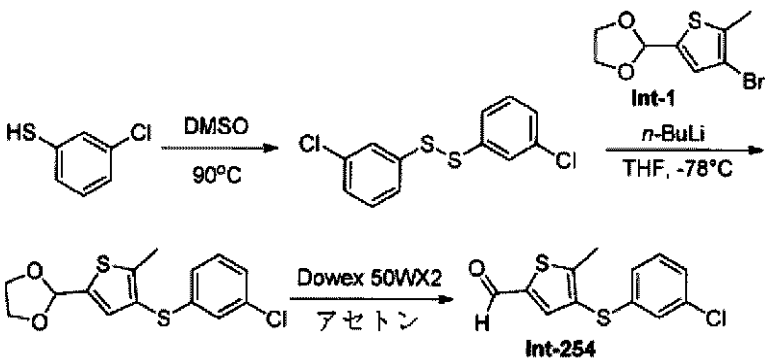
【表４５】

出発物質チオール	生成物	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－２５３	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７６ （ｓ，１Ｈ），７．５７ （ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４８ （ｍ，２Ｈ），７．４４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５ （ｍ，１Ｈ）。

【０６６４】

実施例１２７：４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２５４

【化１９３】



ステップ１及び２：２－［４－（３－クロロフェニル）スルファニル－５－メチル－２－チエニル］－１，３－ジオキソラン

ステップ１及び２を、実施例１２６、ステップ１及び２と類似の様式で行った。ステップ３は、次のとおりに行った：

【０６６５】

ステップ３：４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

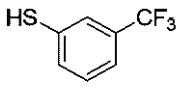
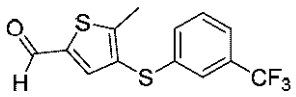
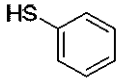
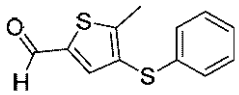
Ｄｏｗｅｘ　５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（２．５ｇ）を、室温で２－｛４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－５－メチル－２－チエニル｝－１，３－ジオキソラン（２．５ｇ、８．０ｍｍｏｌ）含有アセトン（８４．３ｍＬ、１１５０ｍｍｏｌ）溶液に添加した。反応物を１６時間にわたって撹拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、濾液をアセトンで洗浄し、次いで、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２．０ｇ（９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ

９．８１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９３（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）。

【０６６６】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の方法と類似の方法を使用して、列挙されている出発チオールから開始して調製した：

【表４６－１】

出発物質	生成物	特性決定データ
	 Ｉｎｔ－２５５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８２（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）。
	 Ｉｎｔ－２５６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．７９（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．０９

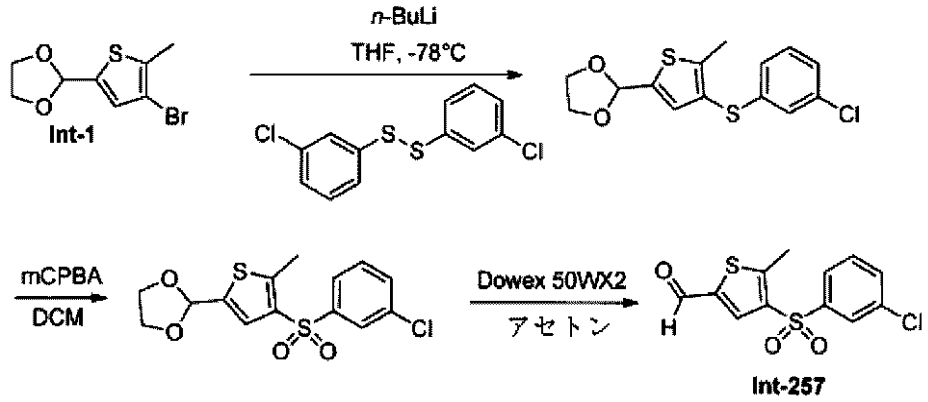
【表４６－２】

		（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）。

【０６６７】

実施例１２８：４－［（３－クロロフェニル）スルホニル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド　Ｉｎｔ－２５７

【化１９４】



ステップ１：２－［４－（３－クロロフェニル）スルファニル－５－メチル－２－チエニル］－１，３－ジオキソラン

ステップ１を、実施例１２７、ステップ２と類似の様式で行った。ステップ２は、次のとおりに行った：

ステップ２：２－｛４－［（３－クロロフェニル）スルホニル］－５－メチル－２－チエニル｝－１，３－ジオキソラン

１００ｍＬ丸底フラスコに、窒素下で２－｛４－［（３－クロロフェニル）スルファニル］－５－メチル－２－チエニル｝－１，３－ジオキソラン（０．６２０ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１９ｍＬ、３．０Ｅ２ｍｍｏｌ）を装入した。この溶液に、ｍ－クロロ過安息香酸（１．０２ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$を添加した。その混合物をＤＣＭ（３×）で抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．６８０ｇ（９９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３４５．１（Ｍ＋Ｈ）

【０６６８】

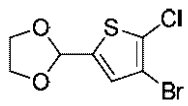
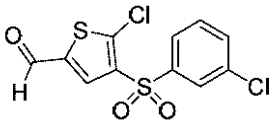
ステップ３：４－［（３－クロロフェニル）スルホニル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

Ｄｏｗｅｘ ５０ＷＸ２－２００（Ｈ）（０．６０５ｇ）を、室温で２－｛４－［（３－クロロフェニル）スルホニル］－５－メチル－２－チエニル｝－１，３－ジオキソラン（０．６３５ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）含有アセトン（１９．４ｍＬ、２６４ｍｍｏｌ）溶液に添加し、反応物を１６時間にわたって撹拌した。反応物を濾過して、固体樹脂を除去し、濾液をアセトンで洗浄し、次いで、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、生成物０．５２５ｇ（９５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．８２（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）。

【０６６９】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、示されているチオフェン中間体から開始して調製した：

【表４７－１】

出発チオフェン	生成物	特性決定データ
		^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロ

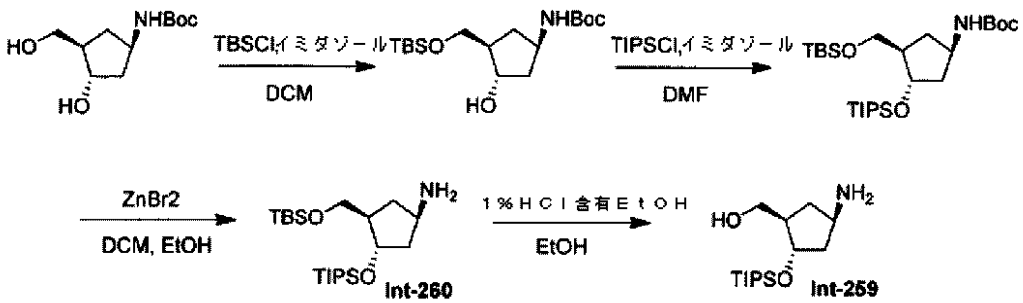
【表４７－２】

Ｉｎｔ－２	Ｉｎｔ－２５８	ホルム－ｄ） δ ９．８１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ）。

【０６７０】

実施例１２９：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メタノール　Ｉｎｔ－２５９

【化１９５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル］カルバマート

ｔｅｒｔ－ブチル［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］カルバマート（４．０ｇ、１７ｍｍｏｌ）（出発物質の合成については、Ｏｂｅｒ，Ｍ．ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００５，１２７，１８１４３－１８１４９を参照されたい）及びイミダゾール（１．４ｇ、２１ｍｍｏｌ）含有

ＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、氷／水浴中で冷却した。ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（２．９ｇ、１９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ中の溶液（４０ｍＬ）として添加した。反応物を室温に加温し、１６時間にわたって撹拌した。反応物を水（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物を分液漏斗に移した。有機層を収集し、残留水層をＤＣＭ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物（５．２１ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ ４．７３（ｓ，１Ｈ），４．２０－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．８，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．０８（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．０８（ｓ，６Ｈ）。

【０６７１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝カルバマート

ｔｅｒｔ－ブチル［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル］カルバマート（３．８ｇ、１１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５７ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でイミダゾール（２．２５ｇ、３３ｍｍｏｌ）を、続いて、トリイソプロピルクロロシラン（４．７ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を６１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物（５．１３ｇ、９３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ ４．９０（ｓ，１Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１９－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，１Ｈ），１．９６－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｓ，２Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．０６（ｓ，６Ｈ）。

【０６７２】

ステップ３：（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンタンアミン Ｉｎｔ－２６０

ｔｅｒｔ－ブチル｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝カルバマート（１．５ｇ、３．０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、室温でＥｔＯＨ（０．３８ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ）を、続いて、臭化亜鉛（５．４ｇ、２４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を３７時間にわたって撹拌した。反応物を１Ｎ ＮａＯＨ（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過した後に、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物（１．０９ｇ、９１％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４０２．６（Ｍ＋Ｈ）。

【０６７３】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メタノール

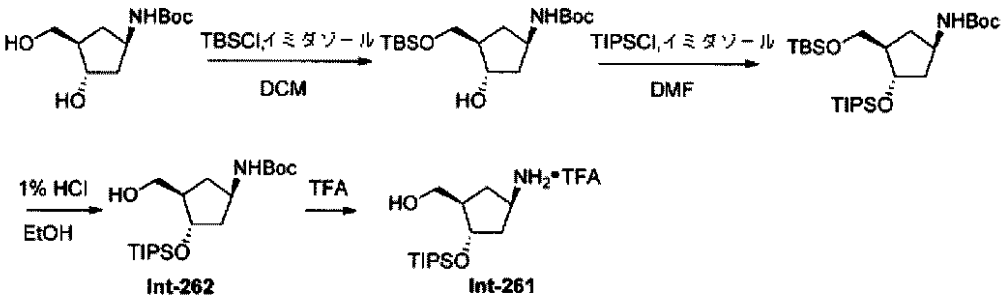
一つ口３Ｌ丸底フラスコに、（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンタンアミン（４５．０ｇ、１１２ｍｍｏｌ）を装入し、１２ＭのＨＣｌ溶液水（２０．０ｍＬ、２４０ｍｍｏｌ）含有エタノール（２０００ｍＬ）を添加した。反応物を室温

で３時間にわたって撹拌した。反応物を、炭酸ナトリウム（２６．７ｇ、２５２ｍｍｏｌ）含有水溶液（１３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、５分間にわたって撹拌し、次いで、濃縮した。残渣をエタノールから複数回共沸させて、茶色の固体を得た。ＤＣＭ（１０００ｍＬ）を添加し、その混合物を室温で終夜撹拌し、濾過して、無機固体を除去し、濾液を蒸発乾固させた。残渣にフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ、次いで、９５ＤＣＭ／５ＭｅＯＨ／０．５NH_4OHで溶離）を行い、標題化合物２６．６ｇ（８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　４．２２　－　４．１５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　－　３．２５　（ｍ，　４Ｈ），　２．０７　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　－　１．８４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　－　１．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．０２　（ｓ，　２１Ｈ）。

【０６７４】

実施例１３０：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メタノール・CF_3CO_2H　Ｉｎｔ－２６１

【化１９６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル］カルバマート

ｔｅｒｔ－ブチル［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］カルバマート（４．０ｇ、１７ｍｍｏｌ）（出発物質の合成については、Ｏｂｅｒ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００５，１２７，１８１４３－１８１４９を参照されたい）及びイミダゾール（１．４ｇ、２１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、氷／水浴中で冷却した。ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（２．９ｇ、１９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ中の溶液（４０ｍＬ）として添加した。反応物を周囲温度に加温し、終夜撹拌した。反応物を水（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物を分液漏斗に移した。有機層を収集し、残留水層をＤＣＭ（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物（５．２１ｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（$CDCl_3$）　δ　４．７３　（ｓ，　１Ｈ），　４．２０　－　４．０５　（ｍ，　２Ｈ），　３．８１　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．８，　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．５４　（ｄｄ，Ｊ　＝　９．７，　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３３　－　２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　－　１．７９　（ｍ，　３Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　１．２０　－　１．０８　（ｍ，　１Ｈ），　０．９０　（ｓ，　９Ｈ），　０．０８　（ｓ，　６Ｈ）。

【０６７５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝カルバマート

ｔｅｒｔ－ブチル［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル］カルバマート（３．８ｇ、１１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５７ｍＬ）溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でイミダゾール（２．２５ｇ、３３ｍｍｏｌ）を、続いて、トリイソプロピルクロロシラン（４．７ｍＬ

、２２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を６１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物（５．１３ｇ、９３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （$CDCl_3$） δ ４．９０ （ｓ， １Ｈ）， ４．３５ － ４．２０ （ｍ， １Ｈ）， ４．１９ － ３．９９ （ｍ， １Ｈ）， ３．７５ － ３．４４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３７ － ２．１７ （ｍ， １Ｈ）， ２．０３ （ｓ， １Ｈ）， １．９６ － １．６９ （ｍ， ２Ｈ）， １．４３ （ｓ， ９Ｈ）， １．３１ － １．１３ （ｍ， １Ｈ）， １．０４ （ｓ， ２Ｈ）， ０．９０ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０６ （ｓ， ６Ｈ）。

【０６７６】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝カルバマート Ｉｎｔ－２６２

ｔｅｒｔ－ブチル｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝カルバマート（５３５ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（９．７ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（９．７ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４℃で１３時間にわたって静置させた。次いで、反応物を４時間にわたって室温で撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルで精製して、標題化合物（３２７ｍｇ、９３％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （$CDCl_3$） δ ４．６５ （ｓ， １Ｈ）， ４．２２ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．９， ５．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．１９ － ４．０５ （ｍ， １Ｈ）， ３．７２ － ３．５８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４１ － ２．２７ （ｍ， １Ｈ）， ２．１３ － ２．０４ （ｍ， １Ｈ）， ２．００ （ｍ， １Ｈ）， １．８０ － １．６３ （ｍ， ２Ｈ）， １．４４ （ｓ， ９Ｈ）， １．２３ － １．０９ （ｍ， １Ｈ）， １．０６ （ｓ， ２１Ｈ）。

【０６７７】

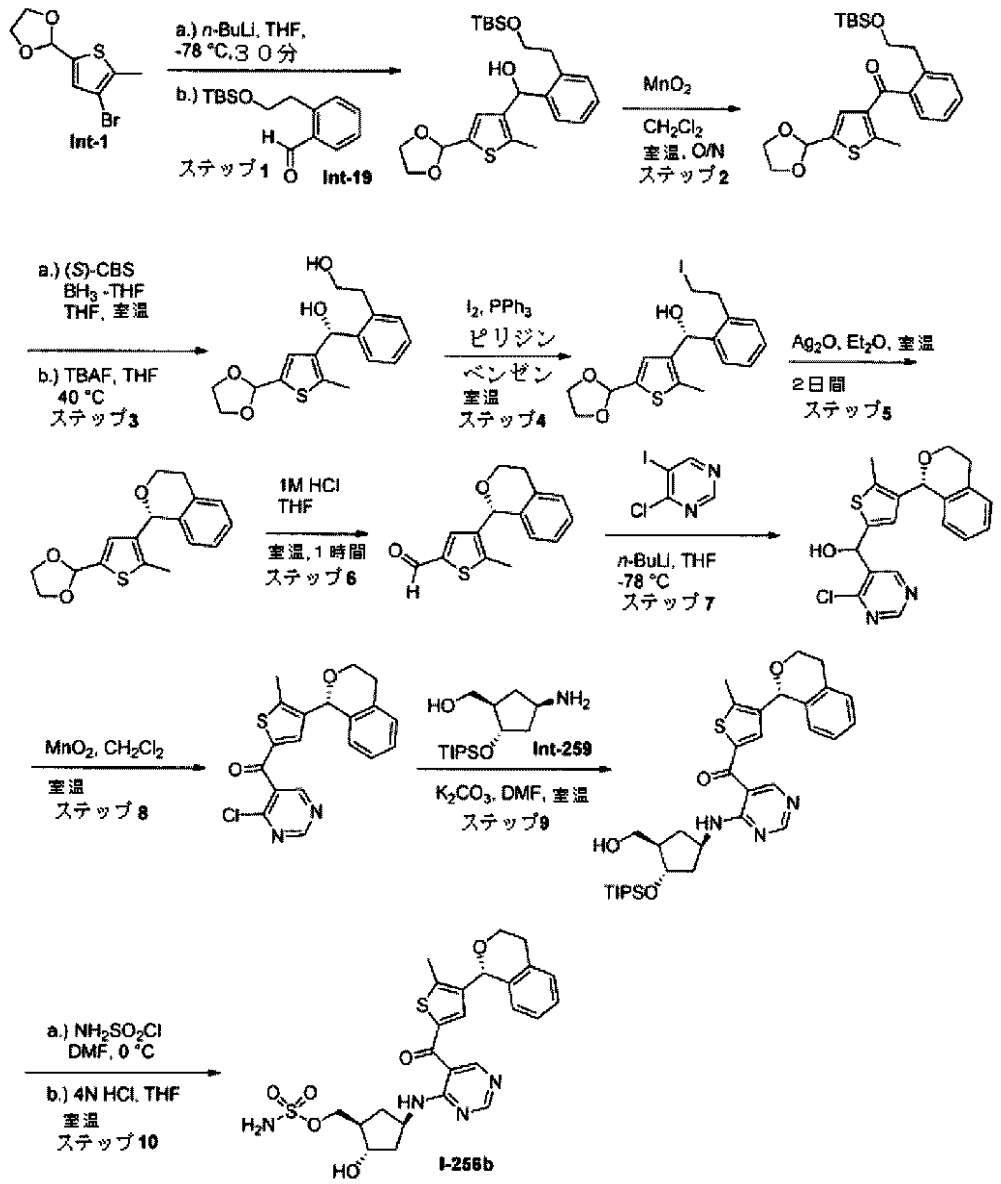
ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メタノール・CF_3CO_2H

２５０ｍＬ丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝カルバマート（１．０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を装入した。その反応容器に、室温でＴＦＡ（６．５ｍＬ、８４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を５分間にわたって撹拌した。その混合物に、トルエン（５０ｍＬ）を添加し、その混合物を真空中で濃縮した。これをさらに２回繰り返して、水を除去し、生じた残渣を高真空下で乾燥させて、標題化合物（１．３１ｇ、１００％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ２８８．６ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６７８】

実施例１３１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－２５６ｂ

【化１９７】



ステップ１：［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール

ブロミドＩｎｔ－１（１．７０ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２６．６ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、次いで、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２．９４ｍＬ、７．３４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。次いで、アルデヒドＩｎｔ－１９（１．３９ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１３．３ｍＬ、１６４ｍｍｏｌ）溶液を添加し、反応物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。反応物をブラインの添加によってクエンチし、次いで、室温に加温した。その水性混合物を、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機溶媒をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を淡黄色の油（収量１．９６ｇ）として得、これは、冷蔵庫内で週末にかけて放置すると固化した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３０　－　７．２６　（ｍ，　２Ｈ），７．２６　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｓ，　１Ｈ），　６．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．０３　（ｓ，　１Ｈ），　４．１９　－　４．１３　（ｍ，　２Ｈ），　４．０６　－　４．００　（ｍ，　２Ｈ），　３．９

６－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．３，８．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，３Ｈ），－０．０１（ｓ，３Ｈ）。

【０６７９】

ステップ２：［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノン。

［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール（１１．４ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（７７．９ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（２２．８ｇ、２６２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２４時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９．５８ｇ（８４％）を無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），０．８３（ｓ，９Ｈ），－０．０６（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４３３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０６８０】

ステップ３：２－｛２－［（Ｒ）－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル］フェニル｝エタノール

［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）フェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノン（１３．８ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４４８ｍＬ）溶液に、室温で０．５Ｍの（Ｓ）－（－）－ｏ－トリル－ＣＢＳ－オキサアザボロリジン含有トルエン（３２．０ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を、続いて、１．００ＭのBH_3－ＴＨＦ錯体含有ＴＨＦ（３５．２ｍＬ、３５．２ｍｍｏｌ）を添加した。１時間にわたって室温で撹拌した後に、反応物をＭｅＯＨの添加によってクエンチした。その混合物を２５分間にわたって撹拌し、次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ及び水中に溶解させ、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、アルコール中間体１４．６ｇを得た。得られたアルコールをＴＨＦ（２９０ｍＬ）中に溶解させ、その溶液に、ＴＢＡＦ水和物（１０．７ｇ、３８．４ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間にわたって４０℃で撹拌した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３０～８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９．８６ｇ（２ステップで９４％）を無色の油として得た。エナンチオマー純度を、ＨＰＬＣ（８０／２０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、１．０ｍＬ／分で２０分間、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＤカラム（４．６×２５０ｍｍ）を使用）：８．６５分（マイナー）及び１２．８分（メジャー）によって、８７％ｅｅであると決定した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．５０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１１（ｍ，３Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝５．１

Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＦＡ）ｍ／ｚ＝３０４．１（Ｍ＋Ｈ－１８）。

【０６８１】

ステップ４：（Ｒ）－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］［２－（２－ヨードエチル）フェニル］メタノール

２－｛２－［（Ｒ）－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］（ヒドロキシ）メチル］フェニル｝エタノール（１０．４ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）含有ベンゼン（３８０ｍＬ）溶液に、ピリジン（７．９３ｍＬ、９８．０ｍｍｏｌ）及びPPh_3（１２．８ｇ、４９．０ｍｍｏｌ）を、続いて、I_2（８．６３ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で終夜撹拌した後に、反応混合物を濾過し、濾過ケークをEt_2Oですすいだ。その濾液に、水及びヘキサンを添加し、層を分離し、水層をヘキサンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１０ｇ（７３％）を淡黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．６２（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２５．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．１６－４．０２（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０３（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝３．０ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０６８２】

ステップ５：（１Ｒ）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン

（Ｒ）－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］［２－（２－ヨードエチル）フェニル］メタノール（１０．２ｇ、２３．７ｍｍｏｌ）含有Et_2O（３６６ｍＬ）溶液に、酸化銀（Ｉ）（２７．４ｇ、１１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２日間にわたって室温で撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をEt_2Oで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７．０１ｇ（９８％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ７．２２－７．０５（ｍ，３Ｈ），６．７８－６．７２（ｍ，２Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，５．５，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０３（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．９，９．４，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄｔ，Ｊ＝１６．５，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ）。

【０６８３】

ステップ６：４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２６３

（１Ｒ）－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン（９．１４ｇ、３０．２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１１７ｍＬ）溶液に、室温でＨＣｌ（１Ｍ水溶液、１１７ｍＬ、１１７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７．３６ｇ（

９４％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７１ （ｓ，１Ｈ），７．３９ （ｓ，１Ｈ），７．２５ － ７．０９ （ｍ，３Ｈ），６．７３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．８４ （ｓ，１Ｈ），４．１９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １１．４，５．５，３．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．９４ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １１．４，９．７，４．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．１４ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １５．８，９．７，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．８３ （ｄｔ，Ｊ ＝ １６．４，３．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．５７ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） ｍ／ｚ ＝ ２５９．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６８４】

ステップ７：（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）－［４－［（１Ｒ）－イソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］メタノール及び（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）－［４－［（１Ｒ）－イソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］メタノール

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（８．２２ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、同じ温度で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２７．４ｍＬ、６８．４ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間にわたって撹拌した後に、－７８℃で４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド（７．３６ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３３．４ｍＬ）溶液を添加し、生じた混合物を１０分間にわたって同じ温度で撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物混合物１０．１ｇ（９５％）を淡黄色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．９６ （ｓ，０．５Ｈ），８．９３ （ｓ，０．５Ｈ），８．９２ （ｓ，０．５Ｈ），８．９１ （ｓ，０．５Ｈ），７．２２ － ７．０４ （ｍ，３Ｈ），６．７２ － ６．６２ （ｍ，２Ｈ），６．１６ （ｓ，０．５Ｈ），６．１３ （ｓ，０．５Ｈ），５．７３ （ｓ，１Ｈ），４．２４ － ４．１５ （ｍ，１Ｈ），３．９７ － ３．８５ （ｍ，１Ｈ），３．２１ － ３．０６ （ｍ，１Ｈ），２．８１ － ２．７０ （ｍ，１Ｈ），２．６７ － ２．４８ （ｂｒｓ，１Ｈ），２．４３ （ｓ，１．５Ｈ），２．４１ （ｓ，１．５Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） ｍ／ｚ ＝ ３７３．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６８５】

ステップ８：（４－クロロピリミジン－５－イル）｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチル－２－チエニル｝メタノン

ステップ７からの生成物混合物（１０．１ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３６３ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（２３．６ｇ、２７２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２０時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９．１５ｇ（９１％）をオフホワイト色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０６ （ｓ，１Ｈ），８．６９ （ｓ，１Ｈ），７．２３ － ７．０７ （ｍ，４Ｈ），６．６８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．７９ （ｓ，１Ｈ），４．１９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １１．４，５．８，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２ （ｄｔ，Ｊ ＝ １０．９，３．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．１３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １６．１，１０．２，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．８２ － ２．７２ （ｍ，１Ｈ），２．５６ （ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） ｍ／ｚ ＝ ３７１．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６８６】

ステップ９：（４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）シクロペンチル）アミノ）ピリミジン－５－イル）（４－（（Ｒ）－イソクロマン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－イル）メタノン

（４－クロロピリミジン－５－イル）｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチル－２－チエニル｝メタノン（８．５９ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１０２ｍＬ）溶液に、室温でＩｎｔ－２５９（７．９９ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９．６０ｇ、６９．５ｍｍｏｌ）を添加した。２１時間にわたって室温で撹拌した後に、反応物を真空中で濃縮し、残渣を水及びＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１３．０ｇ（９０％）を薄黄色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．７３ － ８．６３ （ｍ，２Ｈ），８．６０ （ｓ，１Ｈ），７．２４ （ｓ，１Ｈ），７．２２ － ７．１４ （ｍ，２Ｈ），７．１３ － ７．０７ （ｍ，１Ｈ），６．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．８１ （ｓ，１Ｈ），４．８５ － ４．７１ （ｍ，１Ｈ），４．３５ － ４．２７ （ｍ，１Ｈ），４．２３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １１．４，５．７，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９４ （ｄｔ，Ｊ ＝ １０．９，３．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．７５ － ３．６１ （ｍ，２Ｈ），３．１７ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １６．１，１０．３，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．８３ － ２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．５５ （ｓ，３Ｈ），２．４８ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．２，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．１６ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １２．５，８．０，３．９ Ｈｚ，２Ｈ），１．８８ － １．７６ （ｍ，１Ｈ），１．７４ － １．６６ （ｍ，１Ｈ），１．３５ － １．２３ （ｍ，１Ｈ），１．０６ （ｓ，２１Ｈ）；ＬＣＭＳ （ＦＡ） ｍ／ｚ ＝ ６２２．３ （Ｍ＋Ｈ）。

【０６８７】

ステップ１０：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

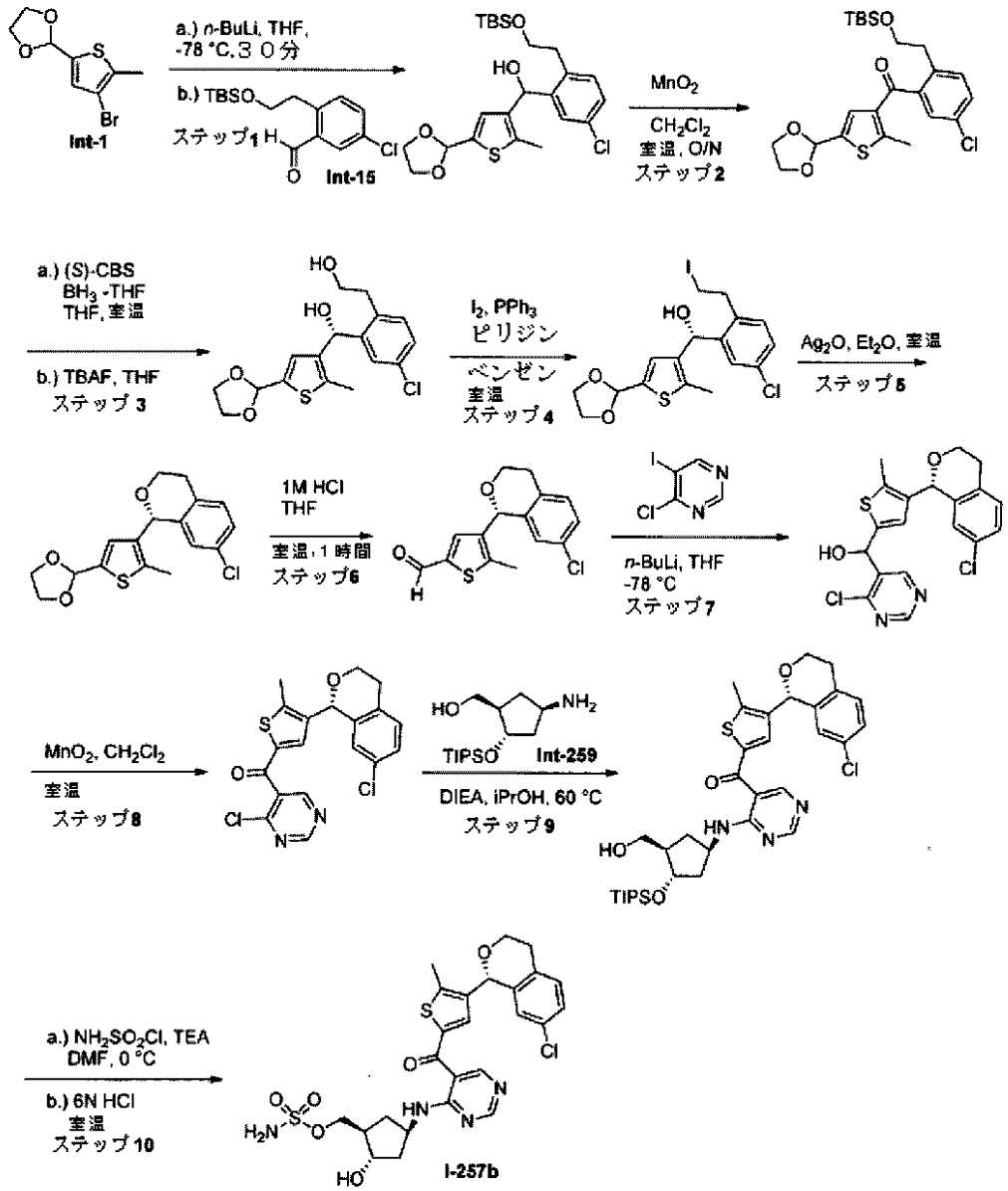
（４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）シクロペンチル）アミノ）ピリミジン－５－イル）（４－（（Ｒ）－イソクロマン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－イル）メタノン（１３．０ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１０２ｍＬ）溶液を０℃で冷却した。その溶液に、クロロスルホンアミド（４．８４ｇ、４１．９ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって０℃で撹拌した。反応物を０℃で飽和$NaHCO_3$を添加することによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。２つの層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製生成物を、ＴＨＦ（１１４ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、室温でＨＣｌ（４Ｎ水溶液、９１．７ｍＬ、３６７ｍｍｏｌ）を添加した。４時間にわたって撹拌した後に、反応物を０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした。生じた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１１．１ｇ（２ステップで９７％）を薄黄色の非晶質固体として得た。ジアステレオマー純度を、ＨＰＬＣ（７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、１．０ｍＬ／分で６０分、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＤカラム（４．６×２５０ｍｍ）を使用）：２３．１分（マイナー）及び３１．７分（メジャー）によって８６％ｄｅであると決定した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4） δ ８．５９ （ｓ，１Ｈ），８．５３ （ｓ，１Ｈ），７

．２４（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，４Ｈ），４．０１－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，７．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＦＡ）ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０６８８】

実施例１３２：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２５７ｂ

【化１９８】



ステップ１：［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）

－５－クロロフェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール
ブロミドＩｎｔ－１（１９．４ｇ、７７．９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２００．０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（３３．５ｍＬ、８３．８ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって－７８℃で撹拌した。１０分間にわたって撹拌した後に、アルデヒドＩｎｔ－１５（１７．９ｇ、５９．９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５０．０ｍＬ）溶液を添加し、反応物を－７８℃で１０分間にわたって撹拌した。反応物をブライン（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、室温に加温した。層を分離し、有機層をブラインで３回洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（２２．０ｇ、７８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ７．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ， １Ｈ），６．９９ （ｓ， １Ｈ），６．０６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．０３ （ｓ， １Ｈ），４．２２ － ４．１３ （ｍ， ３Ｈ），４．０７ － ４．０１ （ｍ， ２Ｈ），３．９１ － ３．８４ （ｍ， １Ｈ），３．７９ － ３．７１ （ｍ， １Ｈ），３．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ， １Ｈ），２．９６ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １４．４，８．３，６．１ Ｈｚ， １Ｈ），２．８２ － ２．７３ （ｍ， １Ｈ），２．４３ （ｓ， ３Ｈ），０．８８ （ｓ， １０Ｈ），０．０１ （ｄ，Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ， ６Ｈ）。

【０６８９】
ステップ２：［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノン。
［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール（２２．０ｇ、４６．９ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２５０ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（４０．８ｇ、４６９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１３時間にわたって撹拌した。MnO_2（４０．８ｇ、４６９ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を室温で１３時間にわたって機械的に振盪した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２２．９ｇ（７７％）を無色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．３，２．３ Ｈｚ， １Ｈ），７．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ），７．４７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１１ （ｓ， １Ｈ），６．０４ （ｓ， １Ｈ），４．１３ － ４．０６ （ｍ， ２Ｈ），４．０５ － ３．９８ （ｍ， ２Ｈ），３．７６ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ），２．８３ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ， ２Ｈ），２．６９ （ｓ， ３Ｈ），０．８８ （ｓ， ９Ｈ），－０．００ （ｓ， ６Ｈ）。

【０６９０】
ステップ３：２－［４－クロロ－２－［（Ｒ）－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－ヒドロキシ－メチル］フェニル］エタノール
［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノン（１５．９ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４７７ｍＬ）溶液に、室温で０．５Ｍの（Ｓ）－（－）－ｏ－トリル－ＣＢＳ－オキサアザボロリジン含有トルエン（３４．０ｍＬ、１７．０ｍｍｏｌ）を、続いて、１．００ＭのBH_3－ＴＨＦ錯体含有ＴＨＦ（３７．４ｍＬ、３７．４ｍｍｏｌ）を添加した。１時間にわたって室温で撹拌した後に、反応物をＭｅＯＨの添加によってクエンチした。その混合物を２５分間にわたって撹

拌し、次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ及び水中に溶解させ、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、（Ｒ）－［２－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－５－クロロフェニル］［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール１５．３ｇ（９０％）を得た。その粗製アルコールをＴＨＦ（２００ｍＬ）中に溶解させ、その溶液に、ＴＢＡＦ水和物（１０．９ｇ、３９．０ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間にわたって４０℃で撹拌した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３０～８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９．９ｇを無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ２．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．２，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．６８ （ｓ，１Ｈ），５．９２ － ５．８２ （ｍ，２Ｈ），５．７８ （ｄ，Ｊ ＝ ４．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１ － ３．９２ （ｍ，２Ｈ），３．９１ － ３．８２ （ｍ，２Ｈ），３．４２ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．１，７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．６５ － ２．５３ （ｍ，２Ｈ），２．４３ （ｓ，３Ｈ）。

【０６９１】

ステップ４：（Ｒ）－［５－クロロ－２－（２－ヨードエチル）フェニル］－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール

２－［４－クロロ－２－［（Ｒ）－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－ヒドロキシ－メチル］フェニル］エタノール（９．９０ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）含有ベンゼン（３２７ｍＬ）溶液に、ピリジン（６．８３ｍＬ、８４．５ｍｍｏｌ）及びPPh_3（９．９０ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）を、続いて、I_2（７．４３ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）を添加した。室温で終夜撹拌した後に、反応混合物を濾過し、濾過ケークをEt_2Oですすいだ。濾液に、水及びヘキサンを添加し、層を分離し、水層をヘキサンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１３ｇ（９９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ） ｍ／ｚ ＝ ４６５．２ （Ｍ＋Ｈ）

【０６９２】

ステップ５：（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］イソクロマン

（Ｒ）－［５－クロロ－２－（２－ヨードエチル）フェニル］－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］メタノール（１３．０ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）含有Et_2O（４３３ｍＬ）溶液に、酸化銀（Ｉ）（３２．４ｇ、１４０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２日間にわたって室温で撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をEt_2Oで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物８．４ｇ（８９％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．２５ （ｓ，２Ｈ），６．７２ （ｓ，１Ｈ），６．６５ （ｓ，１Ｈ），５．８８ （ｓ，１Ｈ），５．７９ （ｓ，１Ｈ），４．０７ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １１．３，５．５，３．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０２ － ３．９５ （ｍ，２Ｈ），３．９２ － ３．８６ （ｍ，２Ｈ），３．８６ － ３．７７ （ｍ，１Ｈ），３．０５ － ２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．７６ （ｄ，Ｊ ＝ １６．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．４３ （ｓ，３Ｈ）。

【０６９３】
ステップ６：４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボアルデヒド。
（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］イソクロマン（８．４０ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（９６．６ｍＬ）溶液に、室温でＨＣｌ（１Ｍ水溶液、９６．６ｍＬ、９６．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７．１５ｇ（９８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．７５ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｓ，１Ｈ），７．２９ （ｄ，Ｊ ＝ １．１ Ｈｚ，２Ｈ），６．７４ （ｓ，１Ｈ），５．９２ （ｓ，１Ｈ），４．１２ － ４．０２ （ｍ，１Ｈ），３．９０ － ３．７９ （ｍ，１Ｈ），３．０７ － ２．９４ （ｍ，１Ｈ），２．８５ － ２．７５ （ｍ，１Ｈ），２．５５ （ｓ，３Ｈ）。
【０６９４】
ステップ７：（Ｒ）－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］－（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール及び（Ｓ）－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］－（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール
４－クロロ－５－ヨードピリミジン（７．０５ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、同じ温度で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（２３．４ｍＬ、５８．６ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間にわたって撹拌した後に、－７８℃で４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボアルデヒド（７．１５ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２８．６ｍＬ）溶液を添加し、生じた混合物を１０分間にわたって同じ温度で撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物混合物９．３４ｇ（９４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．９９ （ｓ，１Ｈ），８．９４ （ｄ，Ｊ ＝ ３．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，２Ｈ），６．６７ （ｄ，Ｊ ＝ ４．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．６１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．０２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．１，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．７４ （ｓ，１Ｈ），４．１１ － ４．０４ （ｍ，１Ｈ），３．８４ － ３．７４ （ｍ，１Ｈ），３．０２ － ２．９２ （ｍ，１Ｈ），２．７３ （ｄ，Ｊ ＝ １６．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．３７ （ｓ，２Ｈ），２．３６ （ｓ，１Ｈ）。
【０６９５】
ステップ８：［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］－（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン
ステップ７の生成物混合物（９．３４ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３０６ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（１９．９ｇ、２２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２０時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９．１０ｇ（８６％）をオフホワイト色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ９．２１ （ｓ，１Ｈ），９．０６ （ｓ，１Ｈ），７．４３ （ｓ，１Ｈ），７．２９ － ７．２０ （ｍ，２Ｈ），６．６９ （ｓ，１Ｈ

），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，５．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）。

【０６９６】

ステップ９：［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－イル］メタノン

［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］－（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（８．０１ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）含有ｉＰｒＯＨ（２７４ｍＬ）溶液に、Ｉｎｔ－２５９（８．９４ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．９１ｍＬ、３９．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、撹拌しながら２時間にわたって６０℃で加熱した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題生成物１２．５ｇ（９６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．７０－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２１Ｈ）。

【０６９７】

ステップ１０：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

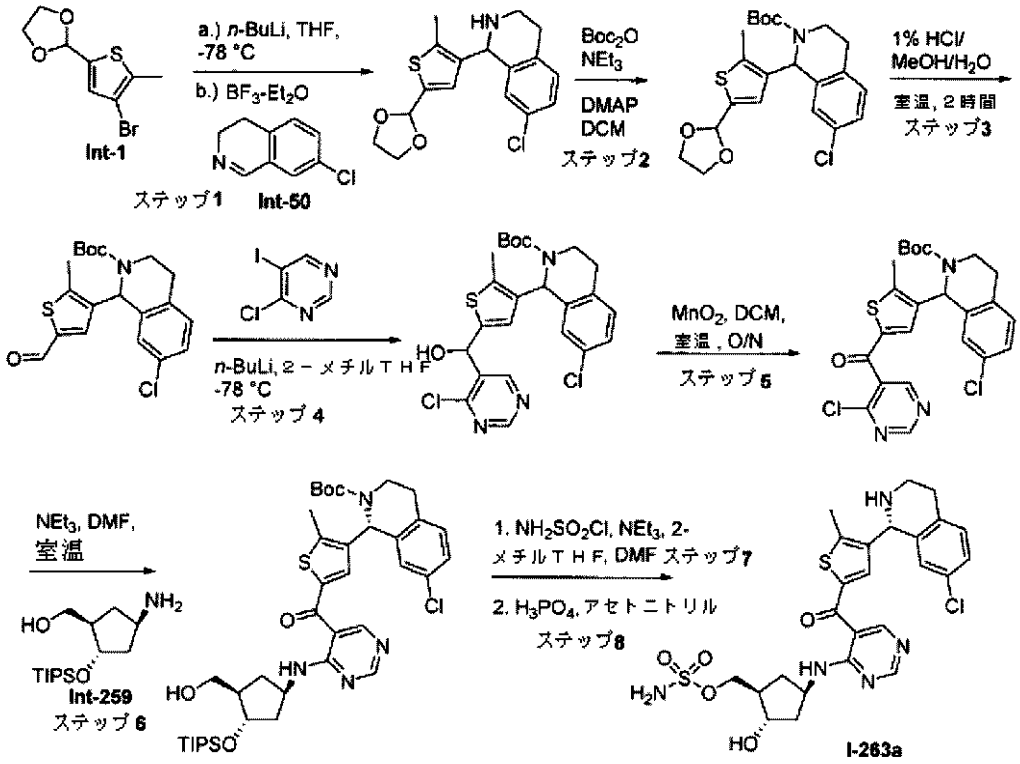
［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル］－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－イル］メタノン（１２．４ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１８６ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１８．４ｍＬ、１３２ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（１０．９ｇ、９４．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応混合物を氷浴に入れ、次いで、６．０ＭのＨＣｌ水（２７１ｍＬ）を、続いて、ＤＭＦ（３００ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間にわたって撹拌した。反応物を、ｐＨ９になるまで濃ＮａＯＨ水溶液を添加することによってクエンチした。反応混合物を水（１００ｍＬ超）とＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）に分液した。塩化ナトリウムを添加して、水層を飽和させ、層の分離を補助した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回（それぞれ２５０ｍＬ）抽出した。合わせた有機層をブラインで３回洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１０．５ｇ（２ステップで９６％）をオフホワイト色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１

Ｈ），４．６９（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．５，７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８８－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２１（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）ｍ／ｚ＝５７９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０６９８】

実施例１３３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２６３ａ

【化１９９】



ステップ１：７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

オーブン乾燥させた二つ口２５０ｍＬ丸底フラスコに、窒素下でＴＨＦ（４０ｍＬ）を装入し、－７４℃に冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（６．９２ｍＬ、１７．３ｍｍｏｌ）を添加した。内部温度を－７０℃未満に維持しながら、Ｉｎｔ－１（４．００ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液を緩徐に添加した。冷却しながら５分間にわたって撹拌した。第２のオーブン乾燥させた２５０ｍＬ丸底フラスコに、窒素下でＴＨＦ（６０ｍＬ）及びＩｎｔ－５０（２．０４ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を装入し、生じた溶液を０℃に冷却した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（１．７１ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、－３０℃に冷却した。第１のフラスコの内容物を、カニューレを介して第２のフラスコに移した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチし、室温に加温した。水を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配（０～１００％のＥｔＯＡｃ）で溶離するフラ

ッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色の固体（１．８８ｇ、４５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．１７　－　７．０１　（ｍ，　２Ｈ），　６．８３　－　６．６１　（ｍ，　２Ｈ），　５．９２　（ｓ，　１Ｈ），　５．０９　（ｓ，　１Ｈ），　４．１７　－　４．０４　（ｍ，　２Ｈ），　４．０３　－　３．９２　（ｍ，　２Ｈ），　３．３７　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．１３　－　２．９１　（ｍ，　２Ｈ），　２．８２　－　２．６９　（ｍ，　１Ｈ），　２．４６　（ｓ，　３Ｈ）。　ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　　３３６．１

【０６９９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

５０ｍＬ丸底フラスコに、窒素下で、７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５．６７ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１００ｍＬ）を装入し、それに、トリエチルアミン（４．７１ｍＬ、３３．８ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４．６１ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（２３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間にわたって室温で撹拌し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液に注ぎ入れた。混合物をＤＣＭで３回抽出し、合わせた有機部分をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物６．９６ｇ（９５％）を得た。ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　　４３６．１

【０７００】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

１Ｌ丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（７．３０ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）、メタノール（２００ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）を装入し、それに、１２Ｍ　ＨＣｌ（４．００ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）含有メタノール（２００ｍＬ）溶液を添加し、反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$５０ｍＬの添加によってクエンチし、５分間にわたって撹拌した。メタノールを真空中で除去し、生じた水性混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物（４．５５ｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．６７　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　６．９８　－　６．９４　（ｍ，　１Ｈ），　６．３４　（ｍ，　１Ｈ），　４．１５　（ｓ，　１Ｈ），　３．１８　－　３．０６　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　－　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ），　１．５０　（ｓ，　９Ｈ）。　ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋Ｎａ　　４１４．２

【０７０１】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－メチル－３－チエニル｝－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

オーブン乾燥させた５００ｍＬ三つ口丸底フラスコに、窒素下で４－クロロ－５－ヨードピリミジン（４．０８ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）及び２－メチルテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）を装入した。ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（４．７５ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）含有２－メチルテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液を含

有する追加漏斗を取り付け、反応フラスコの内容物を－７５℃に冷却した。２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１４．１ｍＬ、３５．２ｍｍｏｌ）を、内部温度を－７０℃未満に維持しながら少量ずつ添加し、その時点で、追加漏斗の内容物を一度に添加した。添加完了時に、反応物を、飽和$NaHCO_3$２０ｍＬを少量ずつ添加することによってクエンチし、室温に加温した。その水性混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物（４．８５ｇ、７９％）を得た。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋Ｎａ　５２８．１

【０７０２】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－メチル－３－チエニル｝－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

１Ｌ丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－メチル－３－チエニル｝－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（４．８５ｇ、９．５８ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（３００ｍＬ）を装入した。酸化マンガン（ＩＶ）（１４．２ｇ、１６３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１８時間にわたって撹拌した。混合物を、セライトで濾過し、濾過ケークを温ＥｔＯＡｃですすいだ。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（４．４７ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．０９　（ｓ，　１Ｈ），　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　７．２４　－　７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．１６　－　７．０７　（ｍ，　１Ｈ），　７．００　－　６．９０　（ｍ，　２Ｈ），　６．３２　（ｓ，　１Ｈ），　４．２８　－　３．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．１４　－　２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　２．７８　－　２．６５　（ｍ，　４Ｈ），　１．５３　－　１．４３　（ｍ，　９Ｈ）。

【０７０３】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

１Ｌ丸底フラスコに、窒素下でｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－１－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）カルボニル］－２－メチル－３－チエニル｝－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（４．４７ｇ、８．８６ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２０．０ｍＬ、２５８ｍｍｏｌ）、Ｉｎｔ－２５９（３．０６ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（３．０９ｍＬ、２２．２ｍｍｏｌ）を装入し、その混合物を室温で１８時間にわたって撹拌した。反応混合物を水及び飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、次いで、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、７０／３０～６０／４０のヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、第１溶離ジアステレオマー１（図示せず）０．５６ｇ、ジアステレオマーの混合物４．３１ｇ、及び第２溶離ジアステレオマー２（標題化合物）１．１１ｇ（１７％）を得た。こうして得たジアステレオマーの混合物を、さらに２回上記クロマトグラフィー条件下に置き、所望のジアステレオマー合計２．６２ｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　８．５４　－　８．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．２７　－　７．１９　（ｍ，　２Ｈ），　７．０９　－　６．９９　（ｍ，　２Ｈ），　６．３７　（ｓ，　１Ｈ），　４．８７　－　４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．３８　－　４．２９　（ｍ，　１Ｈ），　４．２０　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．６６　－　３．５２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２８－３．１４　（ｍ，　２Ｈ），　３．０２　－　２．８９　（ｍ，　１Ｈ），　２．８９　－　２．７８　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８　（ｓ，　３Ｈ），　２．５４　－　２．４１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　－　２．０９　（ｍ，

２Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，８Ｈ），１．３９－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０４（ｍ，２０Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　７５５．３

【０７０４】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［２－メチル－５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（スルファモイルオキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２．４６ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）含有２－メチルテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）、及びＤＭＦ（２５ｍＬ）の溶液を０℃に冷却した。トリエチルアミン（１．８２ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）及びクロロスルホンアミド（１．５０ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０分間にわたって撹拌した。メタノール（０．５３ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物（２．４１ｇ、８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．５８－８．４５（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．１１－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０８（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０４（ｍ，２０Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　８３４．３

【０７０５】

ステップ８：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

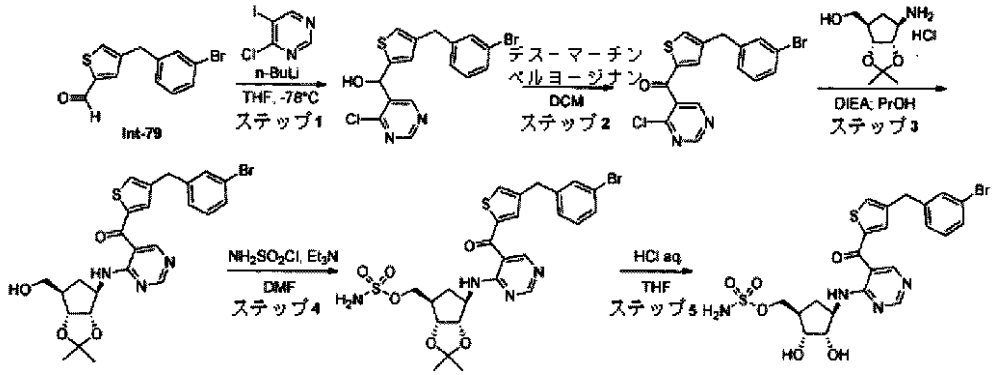
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［２－メチル－５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（スルファモイルオキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２．４１ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）含有CH_3CN（１０ｍＬ）溶液を、氷浴内で＋１℃に冷却した。リン酸（１０ｍＬ、２００ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を、氷浴で冷却しながら６０分間にわたって撹拌した。その混合物を室温に加温し、さらに３時間にわたって撹拌した。反応物を、水５０ｍＬとＥｔＯＡｃ５０ｍＬとの撹拌混合物に注ぎ入れ、撹拌しながら飽和$NaHCO_3$２００ｍＬを緩徐に添加することによって、ｐＨを約９に調整した。生じた水性混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣に、１００％ＤＣＭで開始し、８０％ＤＣＭ／２０％メタノール／２％水酸化アンモニウム勾配へ極性を上昇させる勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物（１．５０ｇ、９０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１３

（ｍ，２Ｈ），６．７３－６．６８（ｍ，１Ｈ），５．２３（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　５８０．０

【０７０６】

実施例１３４：｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－２６

【化２００】



ステップ１：ｒａｃ－［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（２１６ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．０ｍＬ）溶液をドライアイス浴で－７８℃に冷却した。その溶液に、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．３６ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を２０分間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でＩｎｔ－７９（２１０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液を添加し、生じた混合物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油（収量２６０ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．０２（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），２．８６－２．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）。

【０７０７】

ステップ２：［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

ｒａｃ－［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール（２５５ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（４１０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン

で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色の油（収量２４７ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．１２　（ｓ，　１Ｈ），　８．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３１　（ｓ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９４　（ｓ，　２Ｈ）。

【０７０８】

ステップ３：［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン。

［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（１０５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＳ）－６－アミノ－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］メタノールヒドロクロリド（６５．６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）（この出発物質の合成については、Ｃｌａｉｂｏｒｎｅ,Ｃ．Ｆ　ｅｔ　ａｌ．ＰＣＴ出願公開ＷＯ２００８／０１９１２４を参照されたい）含有ｉ－ＰｒＯＨ（２．２ｍＬ）混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を５０℃で４時間にわたって撹拌した。室温に冷却した後に、反応物を真空中で濃縮した。ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を白色の固体（収量１２７ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５４６．２　（Ｍ＋Ｈ）

【０７０９】

ステップ４：｛（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＳ）－６－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル｝メチルスルファマート。

［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン（１２５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．６ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でクロロスルホンアミド（６６．３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を、$MgSO_4$を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物１４０ｍｇを得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　６２５．２　（Ｍ＋Ｈ）

【０７１０】

ステップ５：｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

｛（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＳ）－６－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル｝メチルスルファマート（０．１４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．６ｍＬ）溶液に、室温で水（１．６ｍＬ）及び１２ＭのＨＣｌ（０．２８ｍＬ、３．３７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で４５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$及び水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その粗製混合物を分取ＨＰＬＣによって精製

して、標題化合物５７ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　（ｓ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄｔ，　Ｊ　＝　７．４，　１．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２３　（ｍ，　２Ｈ），　４．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．５０　－　４．４０　（ｍ，　１Ｈ），　４．０６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．００　（ｓ，　２Ｈ），　３．９６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８２　－　３．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．７２　－　３．６６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１．１４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．７，　８．７　Ｈｚ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５８５．３　（Ｍ＋Ｈ）

【０７１１】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ２　酸化剤は、Ａ：デス－マーチンペルヨージナン、Ｂ：ＭｎＯ$_{2}$であった。

ステップ３　塩基及び溶媒は、Ａ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ｉＰｒＯＨ、Ｂ：トリエチルアミン、ｉＰｒＯＨ、Ｃ：Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＤＭＦであった。

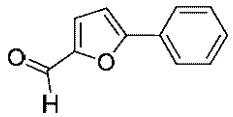
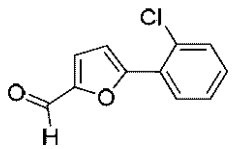
ステップ４：反応を、Ａ：トリエチルアミンを用いて、Ｂ：トリエチルアミンを用いずに実行した。

ステップ５：使用溶媒は、Ａ：ＴＨＦ、Ｂ：ＭｅＯＨ、Ｃ：ＤＭＦ、Ｄ：ＤＭＦ／ＭｅＯＨであった。

【表４８－１】

出発物質	条件	化合物番号
Ｉｎｔ－１３７	ステップ２：Ａ ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２４ａ
Ｉｎｔ－１３９	ステップ２：Ａ ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１０
Ｉｎｔ－１０８	ステップ２：Ａ ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－７６
Ｉｎｔ－１１５	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１１５
Ｉｎｔ－８１	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ	Ｉ－３１

【表４８－２】

	ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	
Ｉｎｔ－７０	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１
	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１３４
	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１５８
Ｉｎｔ－５７	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－８７
Ｉｎｔ－１６４	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２５０
Ｉｎｔ－１７５	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ	Ｉ－２７８

【表４８－３】

	ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｃ	
Ｉｎｔ－１６４	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ ステップ５：実施例１７４、ステップ５及び６と類似	Ｉ－２５０
Ｉｎｔ－１７５	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ ステップ５：実施例１７４、ステップ５及び６と類似	Ｉ－２７８
Ｉｎｔ－２０４	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ ステップ５：実施例１７４、ステップ５及び６と類似	Ｉ－２９５
Ｉｎｔ－２１３	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ ステップ５：実施例	Ｉ－３０２

【表４８－４】

	１７４、ステップ５及び６と類似	
Ｉｎｔ－２０８	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｃ	Ｉ－２４９ａ＊＊
Ｉｎｔ－２０８	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｃ	Ｉ－２４９ｂ＊＊
Ｉｎｔ－２０９	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：実施例１７４、ステップ５及び６と類似	Ｉ－２４７ａ＊＊
Ｉｎｔ－２０９	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｃ	Ｉ－２４７ｂ＊＊
Ｉｎｔ－２１０	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｃ	Ｉ－２５９

【表４８－５】

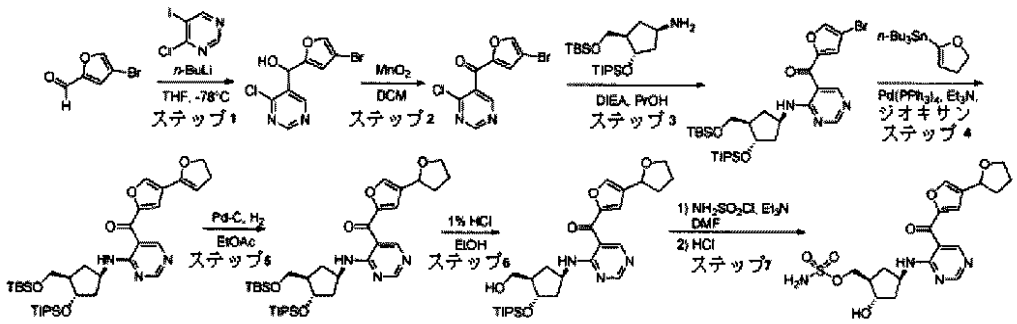
Ｉｎｔ－２４７	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｃ	Ｉ－３５４
Ｉｎｔ－２４９	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ｃ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－３５０
Ｉｎｔ－２４８	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｃ	Ｉ－３５２

＊＊ジアステレオマーを、ステップ３において、実施例１３３、ステップ６と類似の様式でシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって分割した。

【０７１２】

実施例１３５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（２Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イルカルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（２Ｒ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イルカルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート

【化２０１】



ステップ１：ｒａｃ－（４－ブロモ－２－フリル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

ステップ１を、実施例１３１、ステップ７において記載した様式と類似の様式で行った。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２９１．３　（Ｍ＋Ｈ）。

【０７１３】

ステップ２：（４－ブロモ－２－フリル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

ステップ２を、実施例１３１、ステップ８において記載した様式と類似の様式で行った。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２８８．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０７１４】

ステップ３：（４－ブロモ－２－フリル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

（４－ブロモ－２－フリル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（１．２０ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）及びＩｎｔ－２６０（２．３５ｇ、５．８４ｍｍｏｌ）含有ｉ－ＰｒＯＨ（７２．１ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．８２ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、撹拌しながら１時間にわたって６０℃で加熱した。揮発性物質を真空中で除去し、生じた粗製残渣を、カラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２．５６ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０３（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝０．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｓ，２１Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６５２．７（Ｍ＋Ｈ）。

【０７１５】

ステップ４：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４，５－ジヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イル）メタノン。

（４－ブロモ－２－フリル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（２８６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、トリブチル（４，５－ジヒドロフラン－２－イル）スタンナン（０．１８ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（８０．１ｕＬ、０．５７ｍｍｏｌ）含有１，４－ジオキサン（６．１０ｍＬ）溶液をアルゴンでパージし、次いで、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（５０．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。生じた溶液を１１０℃に加熱し、終夜撹拌した。反応混合物を、セライトで濾過し（ＥｔＯＡｃですすぐ）、次いで、水（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）に分液した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回（それぞれ２０ｍＬ）抽出した。合わせた有機層をブラインで１回洗浄し、次いで、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４４ｍｇを得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６４２．８（Ｍ＋１）。

【０７１６】

ステップ５：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［（２Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イル］メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［（２Ｒ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イル］メタノン。

Ｐａｒｒボトル内で、［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル

（ジメチル）シリル］オキシ}メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル}アミノ）ピリミジン－５－イル］（４，５－ジヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イル）メタノン（２３２ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＡｃ（２９．０ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム炭素（８７．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を水素ガス（×３）でパージした。次いで、ボトルに６０ＰＳＩまで水素ガスを装入し、反応物を室温で終夜撹拌した。１０％パラジウム炭素（８７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、パージし、水素を６０ＰＳＩまで再装入した。室温で４時間にわたって撹拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過した。粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１２５ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０６ （ｓ，１Ｈ），８．８３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６１ （ｓ，１Ｈ），７．５８ （ｓ，１Ｈ），７．１６ （ｓ，１Ｈ），４．８４ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０ － ４．６９ （ｍ，１Ｈ），４．２６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．０，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１ － ３．９３ （ｍ，１Ｈ），３．８８ － ３．７９ （ｍ，１Ｈ），３．６１ － ３．４６ （ｍ，２Ｈ），２．４５ － ２．３５ （ｍ，１Ｈ），２．３０ － ２．１９ （ｍ，１Ｈ），２．２０ － ２．０５ （ｍ，２Ｈ），１．９９ － １．９３ （ｍ，２Ｈ），１．８５ － １．７４ （ｍ，１Ｈ），１．７３ － １．６１ （ｍ，１Ｈ），１．０３ （ｓ，２１Ｈ），０．８５ （ｓ，９Ｈ），－０．００ （ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ６４４．８ （Ｍ＋１）。

【０７１７】

ステップ６：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル}アミノ）ピリミジン－５－イル］［（２Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イル］メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル}アミノ）ピリミジン－５－イル］［（２Ｒ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イル］メタノン。

ステップ５において生成したジアステレオマー混合物（１０５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（５．３５ｍＬ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。その溶液を室温で２時間にわたって撹拌した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１０ｍＬ）を含有する分液漏斗に添加し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回（それぞれ２０ｍＬ）抽出した。次いで、合わせた有機層を、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～７０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題混合物８７ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．１２ （ｓ，１Ｈ），８．９６ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．６８ （ｓ，１Ｈ），７．６５ （ｓ，１Ｈ），７．２３ （ｓ，１Ｈ），４．９０ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８７ － ４．７８ （ｍ，１Ｈ），４．３８ － ４．３１ （ｍ，１Ｈ），４．０９ － ３．９８ （ｍ，１Ｈ），３．９４ － ３．８６ （ｍ，１Ｈ），３．７３ （ｔ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５９ － ２．４６ （ｍ，１Ｈ），２．３６ － ２．２５ （ｍ，１Ｈ），２．２６ － ２．１６ （ｍ，２Ｈ），２．１０ － １．９９ （ｍ，２Ｈ），１．９３ － １．８０ （ｍ，２Ｈ），１．７４ （ｔ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．３９ － １．３０ （ｍ，１Ｈ），１．０９ （ｄ，Ｊ ＝ １．９ Ｈｚ，２１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ５３０．７ （Ｍ＋１）。

【０７１８】

ステップ７：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（２Ｓ）－２，

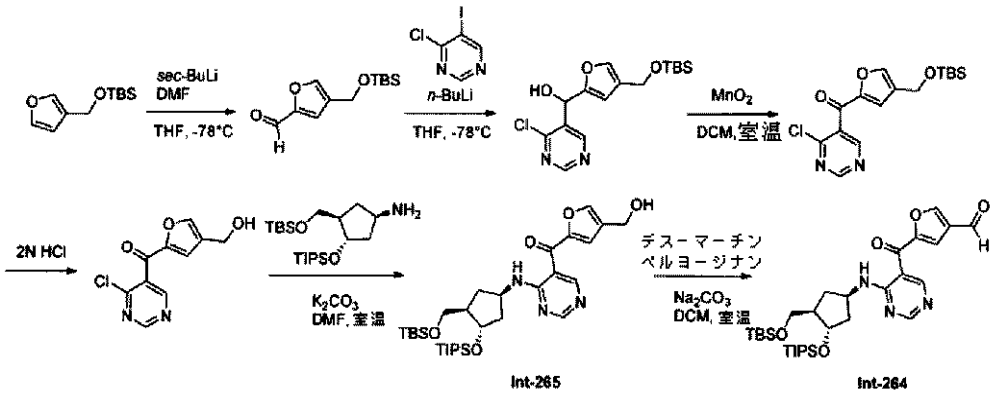
３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イルカルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（２Ｒ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イルカルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［（２Ｓ及び２Ｒ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－２，３’－ビフラン－５’－イル］メタノン（８５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．１６ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（９２．７ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１．５時間にわたって撹拌した。クロロスルホンアミド（４０．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間にわたって撹拌を継続した。３．０ＭのＨＣｌ水（３．００ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を、ｐＨ９になるまで１Ｎ　ＮａＯＨを添加することによってクエンチした。反応混合物を、水（１０ｍＬ超）とＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）に分液した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回（それぞれ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物６８ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８９　（ｓ，　１Ｈ），　８．６５　（ｓ，　１Ｈ），　８．５０　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｓ，　２Ｈ），　７．４０　（ｓ，　１Ｈ），　４．９０　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８２　（ｔ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７７　－　４．６５　（ｍ，　１Ｈ），　４．１０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．９４　－　３．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　－　３．７０　（ｍ，　１Ｈ），　２．３９　－　２．２９　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６　－　２．１６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．０７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　－　１．８６　（ｍ，　３Ｈ），　１．８７　－　１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３３　－　１．２２　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　４５３．５　（Ｍ＋１）。

【０７１９】

実施例１３６：５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－フルアルデヒド　Ｉｎｔ－２６４

【化２０２】



ステップ１：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フルアルデヒド。

ｔｅｒｔ－ブチル（３－フリルメトキシ）ジメチルシラン（３．４０ｇ、１６．０ｍｍ

ｏｌ）含有ＴＨＦ（７３．５ｍＬ）溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、－７８℃で１．４０Ｍのｓｅｃ－ＢｕＬｉ含有シクロヘキサン（１４．９ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間にわたって撹拌した後に、その溶液に、同じ温度でＤＭＦ（３．７２ｍＬ、４８．０ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、室温に加温し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．１７ｇ（３０％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．６３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ），０．１０（ｓ，６Ｈ）。

【０７２０】

ステップ２：ｒａｃ－［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フリル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（１．０４ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３０．５ｍＬ）溶液に、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（３．７６ｍＬ、９．３９ｍｍｏｌ）を添加した。同じ温度で２０分間にわたって撹拌した後に、４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フルアルデヒド（０．９１ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．２ｍＬ）溶液を添加し、生じた混合物を１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、室温に加温した。水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．２５ｇ（９４％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０２（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），６．０９（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）。

【０７２１】

ステップ３：［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フリル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

ｒａｃ－［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フリル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール（１．２５ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（７４．１ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（３．０６ｇ、３５．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、その混合物を、セライトパッドで濾過した。残留固体をＤＣＭ及びＥｔＯＡｃで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．１２ｇ（９１％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．１２（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ），０．１０（ｓ，６Ｈ）。

【０７２２】

ステップ４：（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（ヒドロキシメチル）－２－フリル］メタノン。

［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フリル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（０．５８ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．９９ｍＬ）溶液に、２．０ＭのＨＣｌ含有エーテル（１．６５ｍＬ、３．３１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって室温で撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブ

ラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３７９ｍｇ（９６％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．１２ （ｓ， １Ｈ），８．７９ （ｓ，１Ｈ），７．７１ （ｓ， １Ｈ），７．２８ （ｓ， １Ｈ），４．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ），１．６８ （ｔ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０７２３】

ステップ５：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（ヒドロキシメチル）－２－フリル］メタノン Ｉｎｔ－２６５。

Ｉｎｔ－２６０（７６６ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１１．５ｍＬ）中に溶解させ、（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（ヒドロキシメチル）－２－フリル］メタノン（３７９ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（６５９ｍｇ、４．７７ｍｍｏｌ）を室温で反応容器に添加し、生じた混合物を終夜室温で撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物８５５ｍｇ（８９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4） δ ９．０８ （ｓ，１Ｈ），８．５８ （ｓ，１Ｈ），７．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９ （ｓ，１Ｈ），４．８４ － ４．７５ （ｍ，１Ｈ），４．５５ （ｓ，２Ｈ），４．４５ － ４．３８ （ｍ，１Ｈ），３．７７ － ３．５７ （ｍ，２Ｈ），２．５１ － ２．３８ （ｍ，１Ｈ），２．２３ － ２．０８ （ｍ，２Ｈ），１．８０ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １２．９，８．４，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．４３ － １．３１ （ｍ，１Ｈ），１．１０ （ｓ，２１Ｈ），０．９１ （ｓ，９Ｈ），０．０７ （ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ５８８．７ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７２４】

ステップ６：５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－フルアルデヒド。

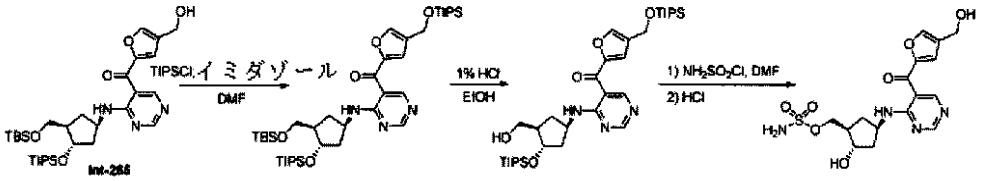
Ｉｎｔ－２６５（６２４ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１０．２ｍＬ）溶液に、室温でNa_2CO_3（３４７ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）及びデス－マーチンペルヨージナン（８７６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、次いで、反応混合物に、水：飽和$NaHCO_3$水溶液：飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の１：１：１混合物を緩徐に添加した。生じた混合物を１時間にわたって撹拌し、次いで、ＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４０４ｍｇ（６５％）を茶色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．０２ （ｓ，１Ｈ），９．０８ （ｓ，１Ｈ），８．９１ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．６８ （ｓ，１Ｈ），８．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｓ，１Ｈ），４．９０ － ４．７６ （ｍ，１Ｈ），４．３６ － ４．２８ （ｍ，１Ｈ），３．６３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．０，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．５７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．０，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．５１ － ２．３９ （ｍ，１Ｈ），２．２５ － ２．０９ （ｍ，２Ｈ），１．７４ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １２．９，９．０，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．３４ － １．２８ （ｍ，１Ｈ），

１．０７（ｓ，２１Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，６Ｈ）。

【０７２５】

実施例１３７：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２１６

【化２０３】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－フリル）メタノン。

Ｉｎｔ－２６５（１１９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．００ｍＬ）溶液に、０℃でイミダゾール（２６．９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びＴＩＰＳＣｌ（６２．７ｕＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温に加温し、１．５時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１３８ｍｇ（９２％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．１２（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．３２－０．９９（ｍ，４３Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，６Ｈ）。

【０７２６】

ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－フリル）メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－フリル）メタノン（１３８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（２．１ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（２．６２ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を冷蔵庫（約４℃）内に１５時間にわたって置き、次いで、飽和$NaHCO_3$水溶液で中和した。その混合物を濃縮して、大部分のエタノールを除去し、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～６０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７３ｍｇ（６２％）を淡黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．１１（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，

１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６９（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３８－０．９８（ｍ，４３Ｈ）

【０７２７】

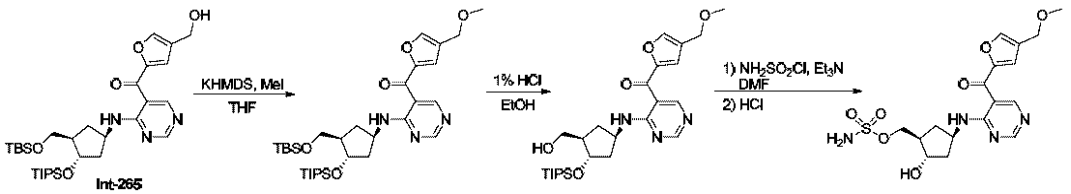
ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（ヒドロキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－フリル）メタノン（７２．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．６２ｍＬ）溶液に、０℃でクロロスルホンアミド（２５．８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。１０分間にわたって撹拌した後に、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製生成物をＴＨＦ（０．４９ｍＬ）中に溶解させ、室温でＨＣｌ（４Ｎ水溶液、０．４９ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を添加した。その反応混合物を終夜撹拌し、その後、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によって中和した。２相を分離し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物１８ｍｇ（３９％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ９．０７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．０８（ｍ，３Ｈ），２．６１－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４１３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７２８】

実施例１３８：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（メトキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２２３

【化２０４】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（メトキシメチル）－２－フリル］メタノン。

Ｉｎｔ－２６５（４００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２６．７ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、真空／アルゴンでの逆充填によって脱気した。この時点で、ＭｅＩ（０．２１ｍＬ、３．３１ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、１．０Ｍのカリウムビス（トリメチルシリル）アミド含有ＴＨＦ（０．６６ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。５分間

にわたって０℃で撹拌した後に、反応物を、飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、次いで、Et_2O（３０ｍｌ）及びすべての固体を溶解するために十分な水で希釈した。層を分離し、水層をEt_2O（１×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して行って、標題化合物１９８ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０７ （ｓ，１Ｈ），８．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．６１ （ｓ，１Ｈ），７．６２ （ｓ，１Ｈ），７．２１ （ｓ，１Ｈ），４．８１ － ４．７０ （ｍ，１Ｈ），４．３４ （ｓ，２Ｈ），４．２９ － ４．２４ （ｍ，１Ｈ），３．６１ － ３．４９ （ｍ，２Ｈ），３．３６ （ｓ，３Ｈ），２．４６ － ２．３４ （ｍ，１Ｈ），２．２１ － ２．０５ （ｍ，２Ｈ），１．７３ － １．６５ （ｍ，１Ｈ），１．２９ － １．１７ （ｍ，２Ｈ），１．０３ （ｓ，２０Ｈ），０．８５ （ｓ，９Ｈ），０．００ （ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝６１８．７ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７２９】

ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（メトキシメチル）－２－フリル］メタノン。

標題化合物を、実施例１３７、ステップ２と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０６ （ｓ，１Ｈ），８．９２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．６１ （ｓ，１Ｈ），７．６２ （ｓ，１Ｈ），７．２１ （ｓ，１Ｈ），４．８２ － ４．７０ （ｍ，１Ｈ），４．３４ （ｓ，２Ｈ），４．３２ － ４．２４ （ｍ，１Ｈ），３．６６ （ｔ，Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．３６ （ｓ，３Ｈ），２．４６ （ｄ，Ｊ ＝ １３．３，８．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．２１ － ２．０９ （ｍ，２Ｈ），１．８７ － １．７６ （ｍ，１Ｈ），１．７０ （ｔ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．３３ － １．２３ （ｍ，１Ｈ），１．０３ （ｓ，２１Ｈ）。 ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝５０４．７ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７３０】

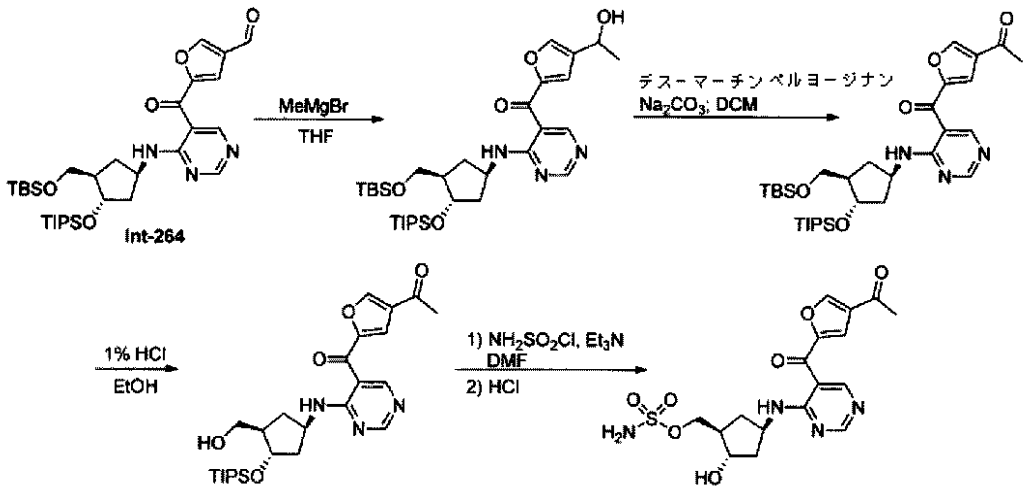
ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［４－（メトキシメチル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート。

標題化合物を、実施例１３７、ステップ３と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．９０ （ｓ，１Ｈ），８．６５ （ｓ，１Ｈ），８．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．１１ － ８．０８ （ｍ，１Ｈ），７．４４ （ｓ，２Ｈ），７．４１ （ｓ，１Ｈ），４．９０ （ｄ，Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７ － ４．６６ （ｍ，１Ｈ），４．３５ （ｓ，２Ｈ），４．１１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，７．０ Ｈｚ，２Ｈ），３．２９ （ｓ，３Ｈ），２．３９ － ２．３０ （ｍ，１Ｈ），２．１８ － ２．０８ （ｍ，１Ｈ），２．０３ － １．９３ （ｍ，１Ｈ），１．８４ － １．７３ （ｍ，１Ｈ），１．３４ － １．２３ （ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝４２７．５ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７３１】

実施例１３９：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（４－アセチル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－２３４

【化２０５】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシエチル］－２－フリル｝メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－２－フリル｝メタノン。

Ｉｎｔ－２６４（３１８ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１２．７ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、３．０Ｍ臭化メチルマグネシウム含有Et_2O（３５２．２ｕＬ、１．０５７ｍｍｏｌ）を滴下添加した。次いで、その混合物を０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$（１５ｍＬ）の添加によってクエンチした。次いで、反応混合物を水（１５ｍＬ）及びEt_2O（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をEt_2Oで２回（それぞれ４０ｍＬ）抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１９９ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０４ （ｓ，１Ｈ），８．８６ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，１Ｈ），８．６０ （ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｓ，１Ｈ），７．２２ （ｓ，１Ｈ），４．９３ － ４．８５ （ｍ，１Ｈ），４．８２ － ４．６８ （ｍ，１Ｈ），４．２９ － ４．２３ （ｍ，１Ｈ），３．６２ － ３．４８ （ｍ，２Ｈ），２．４６ － ２．３５ （ｍ，１Ｈ），２．２０ － ２．０６ （ｍ，２Ｈ），１．７３ － １．６４ （ｍ，１Ｈ），１．４９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．２８ － １．１７ （ｍ，２Ｈ），１．０３ （ｓ，２１Ｈ），０．８４ （ｓ，９Ｈ），－０．００ （ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６１８．９ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７３２】

ステップ２：１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－フリル）エタノン。

ステップ１において生成した混合物（５０．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１．９２ｍＬ）溶液に、$NaHCO_3$（２７．２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を、次いで、デス－マーチンペルヨージナン（６８．６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を、水と、飽和$NaHCO_3$と、飽和チオ硫酸ナトリウムとの１：１：１混合物（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした。生じた

混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をＤＣＭで２回（それぞれ２０ｍＬ）抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～７０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４５ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０３ （ｓ， １Ｈ），８．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），８．６４ （ｓ， １Ｈ），８．１７ （ｓ， １Ｈ），７．４８ （ｓ， １Ｈ），４．８４ － ４．７１ （ｍ， １Ｈ），４．３０ － ４．２１ （ｍ， １Ｈ），３．６３ － ３．４８ （ｍ， ２Ｈ），２．４７ （ｓ， ３Ｈ），２．４５ － ２．３５ （ｍ， １Ｈ），２．２０ － ２．０６ （ｍ， ２Ｈ），１．７５ － １．６２ （ｍ， １Ｈ），１．３０ － １．１７ （ｍ， １Ｈ），１．０３ （ｓ， ２１Ｈ），０．８４ （ｓ， ９Ｈ），－０．００ （ｓ， ６Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝６１６．６ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７３３】

ステップ３：１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－フリル）エタノン。

標題化合物を、実施例１３７、ステップ２と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０９ （ｓ， １Ｈ），９．０１ （ｄ， Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ， １Ｈ），８．７０ （ｓ， １Ｈ），８．２３ （ｄ， Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．５５ （ｄ， Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ， １Ｈ），４．９２ － ４．７９ （ｍ， １Ｈ），４．４０ － ４．３３ （ｍ， １Ｈ），３．７７ － ３．６９ （ｍ， ２Ｈ），２．５３ （ｓ， ４Ｈ），２．２８ － ２．１７ （ｍ， ２Ｈ），１．９３ － １．８３ （ｍ， １Ｈ），１．７４ － １．６８ （ｍ， １Ｈ），１．３７ （ｄｔ， Ｊ ＝ １３．３， ７．９ Ｈｚ， １Ｈ），１．１０ （ｄ， Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， ２１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝５０２．６ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７３４】

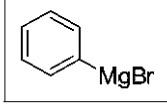
ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（４－アセチル－２－フロイル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

標題化合物を、実施例１３７、ステップ３と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．９２ － ８．８８ （ｍ， ２Ｈ），８．６７ （ｓ， １Ｈ），８．５３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ），７．６２ （ｄ， Ｊ ＝ ０．７ Ｈｚ， １Ｈ），７．４５ （ｓ， ２Ｈ），４．９２ （ｓ， １Ｈ），４．７８ － ４．６５ （ｍ， １Ｈ），４．０９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．７， ６．０ Ｈｚ， １Ｈ），４．００ － ３．９３ （ｍ， ２Ｈ），２．４９ （ｓ， ３Ｈ），２．３８ － ２．２８ （ｍ， １Ｈ），２．１３ （ｓ， １Ｈ），１．９７ （ｓ， １Ｈ），１．８３ － １．７３ （ｍ， １Ｈ），１．３４ － １．２５ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝４２５．４ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７３５】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

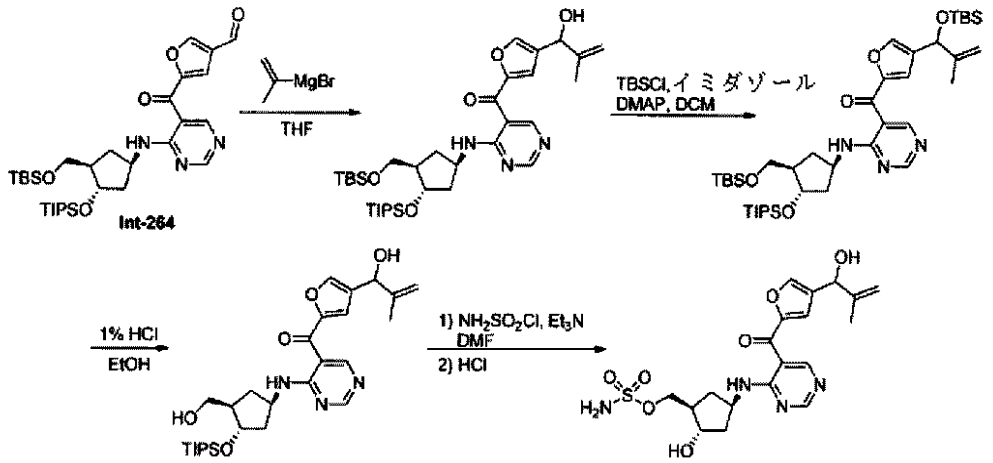
【表４９】

グリニャール試薬	化合物番号
	Ｉ－２０８

【０７３６】

実施例１４０：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－１９７

【化２０６】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フリル｝メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フリル｝メタノン。

Ｉｎｔ－２６４（４８５ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（７．５３ｍＬ）溶液を、－３０℃に冷却し、その時点で、０．５Ｍイソプロペニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（３．２２ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下添加した。１０分間にわたって撹拌した後に、反応物を、飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、室温に加温した。次いで、反応混合物を水（さらに１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）とに分液した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回（それぞれ４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２５３ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．０４　（ｓ，　１Ｈ），　８．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６３　（ｓ，　１Ｈ），　７．１３　（ｓ，　１Ｈ），　５．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．９８　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．８２　－　４．７０　（ｍ，　１Ｈ），　４．２９　－

４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｓ，２１Ｈ），０．８８－０．８２（ｍ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６４４．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０７３７】

ステップ２：｛４－［（１Ｓ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フリル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（１Ｒ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フリル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ１において生成した混合物（２４５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．４２ｍＬ）溶液に、１Ｈ－イミダゾール（７７．７ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（４．６５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びＴＢＳＣｌ（８６．０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で６時間にわたって撹拌した。さらに１Ｈ－イミダゾール（１２９ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（１７２ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の一部を添加し、撹拌を室温で終夜継続した。反応物を飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２３９ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝１６．０ Ｈｚ，２Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｓ，２１Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．０５（ｓ，３Ｈ），０．０３（ｓ，３Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０７３８】

ステップ３：｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フリル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フリル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ２において生成した混合物（２３５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（５．００ｍＬ、８５．６ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に、０℃で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（５．００ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応フラスコにキャップをし、反応物を、終夜、フリーザー内に置いた。その混合物を、撹拌しながら、５時間にわたって室温に加温した。反応物を飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮

した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１６１ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．００　（ｓ，　１Ｈ），　８．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　（ｓ，　１Ｈ），　７．０１　（ｓ，　１Ｈ），　５．０４　（ｓ，　１Ｈ），　５．００　（ｓ，　１Ｈ），　４．８１　（ｓ，　１Ｈ），　４．７７　－　４．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．２７　－　４．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．６２　（ｔ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．４７　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１．８１　－　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５４　（ｓ，　３Ｈ），　１．２８　－　１．１５　（ｍ，　１Ｈ），　０．９８　（ｄ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　２１Ｈ），　０．８４　（ｓ，　９Ｈ），　－０．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　６Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ＝６４４．５　（Ｍ＋Ｈ）。

【０７３９】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

ステップ３において生成した混合物（１５５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．００ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２１ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でクロロスルホンアミド（１１１ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１４６ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．０３　（ｓ，　１Ｈ），　８．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５３　（ｓ，　１Ｈ），　７．０２　（ｓ，　１Ｈ），　５．０４　（ｄ，　Ｊ　＝　１４．８　Ｈｚ，　４Ｈ），　４．８３　（ｓ，　１Ｈ），　４．７９　－　４．６７　（ｍ，　１Ｈ），　４．３１　－　４．２５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５９　－　２．４６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３４　－　２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　２．０４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９０　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　（ｓ，　３Ｈ），　１．４４　－　１．３４　（ｍ，　１Ｈ），　０．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　２１Ｈ），　０．８５　（ｓ，　９Ｈ），　０．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　６．９　Ｈｚ，　６Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ＝７３２．５　（Ｍ＋Ｈ）。

【０７４０】

ステップ５：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシ－２－メチルプロパ－２－エン－１－イル］－２－フロイル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

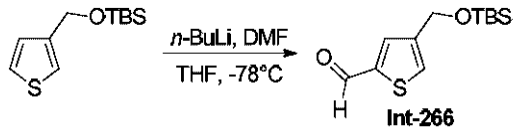
ステップ４において生成した混合物（１４２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４．７８ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ水和物（１１０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（

３０ｍＬ）に分液した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物３８ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．８７ （ｓ， １Ｈ）， ８．６５ （ｓ， １Ｈ）， ８．４９ （ｄ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９７ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｓ， ２Ｈ）， ７．２１ （ｓ， １Ｈ）， ５．５８ （ｄ， Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．０９ （ｓ， １Ｈ）， ５．０５ （ｄ， Ｊ ＝ ３．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．９０ （ｄ， Ｊ ＝ ４．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．８７ （ｓ， １Ｈ）， ４．７１ （ｑ， Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．１１ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．７， ６．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．７， ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．４０ － ２．２４ （ｍ， １Ｈ）， ２．１９ － ２．０４ （ｍ， １Ｈ）， ２．０３ － １．８９ （ｍ， １Ｈ）， １．８４ － １．７０ （ｍ， １Ｈ）， １．６３ （ｓ， ３Ｈ）， １．３３ － １．２３ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝４５３．５ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７４１】

実施例１４１：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２６６

【化２０７】



Int-266

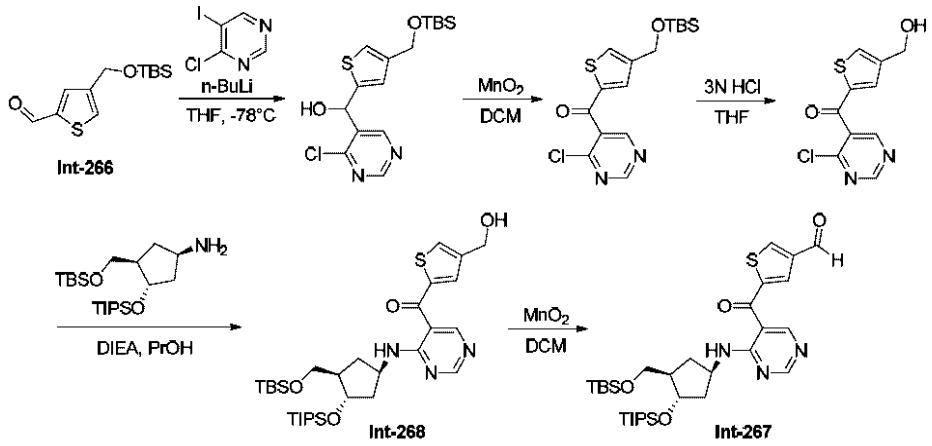
ステップ１：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）（３－チエニルメトキシ）シラン（８．７８ｇ、３８．４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１４０ｍＬ）溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、－７８℃でシリンジを介して１．４０Ｍのｓｅｃ－ＢｕＬｉ含有シクロヘキサン（３５．７ｍＬ、５０．０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３０秒間にわたって撹拌した。－７８℃でＤＭＦ（５．９５ｍＬ、７６．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３０分かけて室温に加温した。反応物を酢酸５ｍｌでクエンチし、その溶液を水６０ｍＬに注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ１００ｍｌ（×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、その混合物をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を無色の油（収量６．９１ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７９ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５８ （ｄ， Ｊ ＝ １．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４７ （ｐ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７０ － ４．５４ （ｓ， ２Ｈ）， ０．８３ （ｓ， ９Ｈ）， －０．００ （ｓ， ６Ｈ）。

【０７４２】

実施例１４２：５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝チオフェン－３－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２６７

【化２０８】



ステップ１：ｒａｃ－［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を実施例１３１、ステップ７と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）　Ｍ＋１　３７１．１

【０７４３】

ステップ２：［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

標題化合物を実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）　Ｍ＋１　３６９．１

【０７４４】

ステップ３：（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］メタノン

［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（７．５１ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）含有する４０ｍｌの２％ＨＣ含有ＥｔＯＨ溶液を、室温で２時間にわたって撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３．２４ｇ（６２．５％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２５５．０　（Ｍ＋１）。

【０７４５】

ステップ４：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］メタノン　Ｉｎｔ－２６８

（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］メタノン（２．６６ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）、Ｉｎｔ－２６０（４．８２ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．４５ｍＬ、３１．３ｍｍｏｌ）含有ｉ－ＰｒＯＨ（７０．０ｍＬ）溶液を６０℃で１時間にわたって撹拌した。その溶液を水５０ｍｌに注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（８０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物（収量６．１４ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．７９　（ｓ，　１Ｈ），　８．６２　（ｓ，　１Ｈ），　８．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　４．７８　（ｍ，　１Ｈ），　４．６９　（ｓ，　２Ｈ），　４．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６１　－　３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　２．４１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２１　－　２．０８

（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｍ，２Ｈ），１．０３（ｓ，２１Ｈ），０．８５（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０７４６】

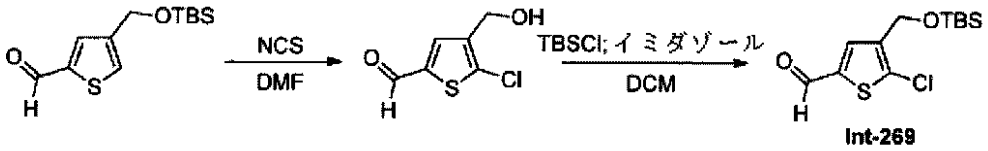
ステップ５：５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝チオフェン－３－カルボアルデヒド

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］メタノン（１．２８ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１８０．０ｍＬ）溶液、次いで、この溶液に、撹拌しながら２時間にわたってMnO_2（３．５９ｇ、４１．３ｍｍｏｌ）を添加した。追加のMnO_2（０．９０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４時間にわたって室温で撹拌した。その反応物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケークをＤＣＭで複数回洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物０．９８ｇ（７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．９０（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｓ，２１Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０７４７】

実施例１４３：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２６９

【化２０９】



Int-269

ステップ１：５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド。

４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド（１．７５ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮＣＳ（１．８８ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）を一度に添加した。次いで、反応混合物を５０℃で３時間にわたって撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。反応物を水５０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4下で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７６（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），３．４１－３．１８（ｂｒ ｓ，１Ｈ）。

【０７４８】

ステップ２：４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド。

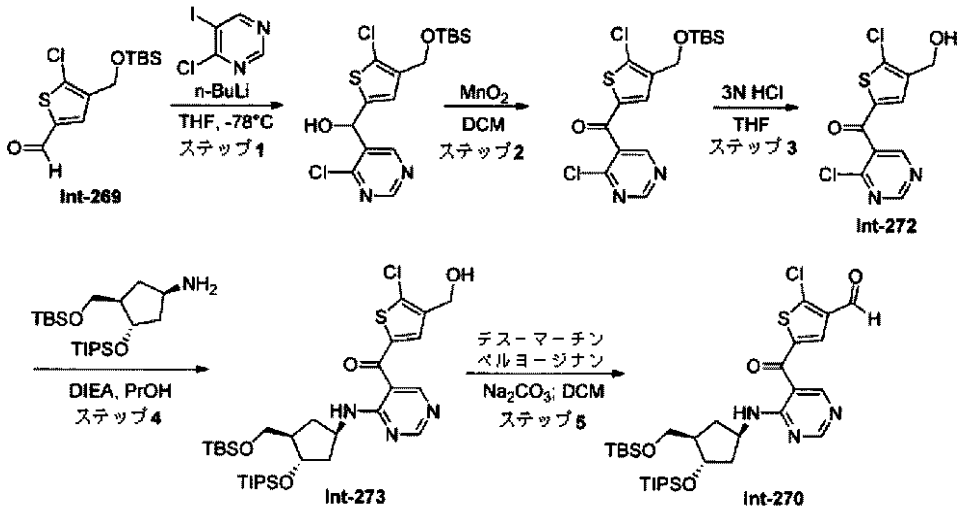
５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド含有ＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に、ＴＢＳＣｌ（１．２３ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－イミダゾール（０．９３ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）を、かつ反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応混合物を水（６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥させ、

濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を無色の油（収量１．７ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．７８ （ｓ， １Ｈ），７．６６ （ｓ， １Ｈ），４．６５ （ｄ， ２Ｈ），０．９２ （ｓ， ９Ｈ），０．０８ （ｓ， ６Ｈ）。

【０７４９】

実施例１４４：５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロチオフェン－３－カルボアルデヒド Ｉｎｔ－２７０

【化２１０】



ステップ１：［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロ－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（１．２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３７．３ｍＬ）溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、－７８℃で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（３．９６ｍＬ、９．９０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を３０分間にわたって同じ温度で撹拌した。その混合物に、－７８℃で４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒド（１．２ｇ、４．１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（７．５ｍＬ）溶液を滴下添加し、反応物を１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．４ｇを薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．９７ （ｓ， １Ｈ），８．９１ （ｓ， １Ｈ），６．８８ （ｓ， １Ｈ），６．２１ （ｓ， １Ｈ），４．５６ （ｓ， ２Ｈ），３．４８ － ３．０９ （ｂｒｓ， １Ｈ），０．８７ （ｓ， ９Ｈ），０．０６ （ｓ， ６Ｈ）。

【０７５０】

ステップ２：［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロ－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン Ｉｎｔ－２７１。

［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロ－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（９７．２ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（４．０３ｇ、４６．４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１２時間にわたって撹拌した。反応物を、セライトパ

ッドで濾過し、残留固体をＤＣＭで複数回すすいだ。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物１．５９ｇ（８５％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３２　（ｓ，　１Ｈ），　４．６５　－　４．５８　（ｍ，　２Ｈ），　０．８６　（ｓ，　１０Ｈ），　０．０７　（ｓ，　６Ｈ）。

【０７５１】

ステップ３：［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン　Ｉｎｔ－２７２

１００ｍＬ丸底フラスコに、［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロ－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（２．０７ｇ、５．１３ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２４．０ｍＬ）、及び２．０ＭのＨＣｌ水（４．００ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）を入れた。反応物を室温で撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の固体（収量１．１７ｇ）として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２９１．１　（Ｍ＋１）

【０７５２】

ステップ４：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］メタノン　Ｉｎｔ－２７３。

マイクロ波反応容器内で、Ｉｎｔ－２６０（７６４ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）及び［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（５００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）含有１－プロパノール（１４．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．００ｍＬ、５．７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応容器をアルゴンでパージし、次いで、密閉した。その混合物を２時間にわたって７０℃で撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣にＥｔＯＡｃを添加した。有機層を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（×２）、水（×１）、ブライン（×１）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の残渣（収量１．０４ｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．８０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．５１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　４．８６　－　４．７３　（ｍ，　１Ｈ），　４．６８　（ｓ，　２Ｈ），　４．３４　－　４．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６５　－　３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　２．４９　－　２．３９　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　２．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１．９２　（ｓ，　１Ｈ），　１．７７　－　１．６５　（ｍ，　１Ｈ），　１．３２　－　１．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１．０７　（ｓ，　２１Ｈ），　０．８９　（ｓ，　９Ｈ），　０．０４　（ｓ，　６Ｈ）。

【０７５３】

ステップ５：５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロチオフェン－３－カルボアルデヒド。

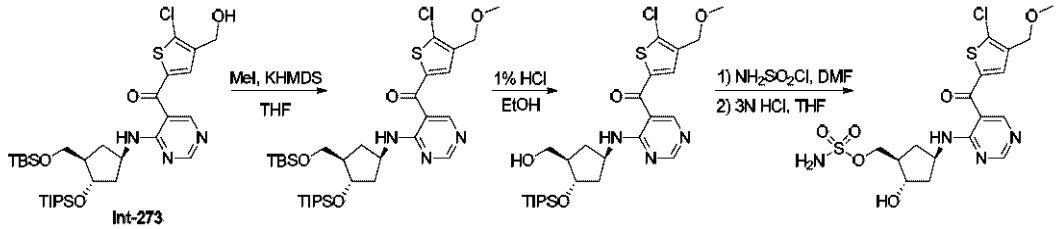
５０ｍＬ丸底フラスコに、窒素下で、［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］メタノン（０．５７ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）を装入した。その混合物に、デス－マーチンペルヨージナン（０．５５ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、その混合物を０℃で冷却しながら３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$の添加によってクエンチし、続いて、ＤＣ

Mで抽出した。有機部分をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物を黄色の残渣（収量０．８８ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ １０．０４ （ｓ，１Ｈ），８．８１ （ｓ，１Ｈ），８．６９ （ｓ，１Ｈ），８．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９ （ｓ，１Ｈ），４．８８ － ４．７６ （ｍ，１Ｈ），４．３４ － ４．２７ （ｍ，１Ｈ），３．６６ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），２．５１ － ２．３９ （ｍ，１Ｈ），２．２４ － ２．０９ （ｍ，２Ｈ），１．７８ － １．６６ （ｍ，１Ｈ），１．３４ － １．２１ （ｍ，１Ｈ），１．０７ （ｓ，２１Ｈ），０．８９ （ｓ，９Ｈ），０．０４ （ｓ，６Ｈ）。

【０７５４】

実施例１４５：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。Ｉ－２１８

【化２１１】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］メタノン。

Ｉｎｔ－２７３（３６９ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２５．０ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（０．１９ｍＬ、２．９６ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、１０℃で１．０Ｍのカリウムビス（トリメチルシリル）アミド含有ＴＨＦ（０．５９ｍＬ、０．５９ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、次いで、Et_2O（３０ｍｌ）及びすべての固体を溶解させるのに十分な水で希釈した。層を分離し、水層をEt_2O（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１２７ｍｇ（３４％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．８０ （ｓ，１Ｈ），８．６６ （ｓ，１Ｈ），８．４９ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９ （ｓ，１Ｈ），４．８７ － ４．７３ （ｍ，１Ｈ），４．４１ （ｓ，２Ｈ），４．３４ － ４．２６ （ｍ，１Ｈ），３．６２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．０，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０ （ｓ，３Ｈ），２．５０ － ２．３８ （ｍ，１Ｈ），２．２４ － ２．０９ （ｍ，２Ｈ），１．７１ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １２．９，９．１，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．３０ － １．２２ （ｍ，１Ｈ），１．０７ （ｓ，２１Ｈ），０．８８ （ｓ，９Ｈ），０．０４ （ｓ，６Ｈ）。

【０７５５】

ステップ２：［５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］メタノン（１２７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（３．５ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（４．５０ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を冷蔵庫内に１９時間にわたって置いた。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。２層を分離した後に、水層をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物８７ｍｇ（８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．８０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６６　（ｓ，　１Ｈ），　８．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４９　（ｓ，　１Ｈ），　４．８０　（ｈ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４１　（ｓ，　２Ｈ），　４．３２　（ｑ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　４．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．４０　（ｓ，　３Ｈ），　２．４９　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．４，　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２５　－　２．１３　（ｍ，　２Ｈ），　１．８４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．４，　６．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．１，　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．０７　（ｓ，　２１Ｈ）。

【０７５６】

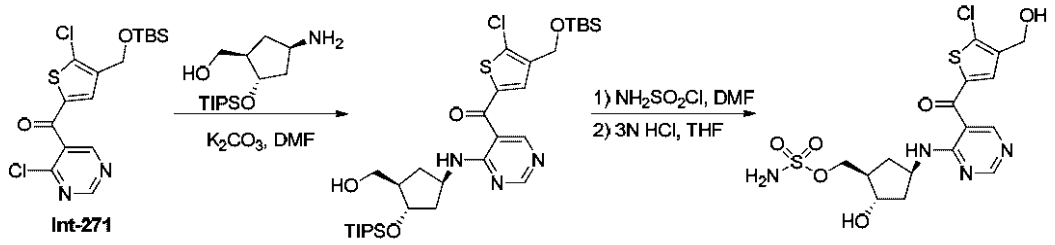
ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

［５－クロロ－４－（メトキシメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（８７．１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．８７ｍＬ、２４．２ｍｍｏｌ）溶液に、０℃でトリエチルアミン（０．１５ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（９０．８ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物に、０℃で３．０ＭのＨＣｌ（２．００ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応物を３時間にわたって室温に加温した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、生じた混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機抽出物を１０％ＬｉＣｌ水溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物６７ｍｇ（９０％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．７６　（ｓ，　１Ｈ），　８．６０　（ｓ，　１Ｈ），　７．６１　（ｓ，　１Ｈ），　４．８６　－　４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２４　－　４．１２　（ｍ，　３Ｈ），　３．４０　（ｓ，　３Ｈ），　２．５５　－　２．４６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　－　２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１．９６　－　１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．４８　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　４７９．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０７５７】

実施例１４６：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。Ｉ－２１１

【化２１２】



ステップ１：［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロ－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

Ｉｎｔ－２５９（８４．３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、Ｉｎｔ－２７１（１０５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ、０．７８ｍｍｏｌ）、及びｉ－ＰｒＯＨ（２．１ｍＬ）を窒素下でマイクロ波反応バイアルに入れ、７０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を室温で冷却し、反応物を真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、その混合物を飽和NH_4Cl（×２）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を黄色の油（収量１４３ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．７９　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５０　（ｓ，　１Ｈ），　４．８１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６５　（ｓ，　２Ｈ），　４．３５　－　４．２９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７０　（ｔ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．５５　－　２．４３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　－　２．１４　（ｍ，　２Ｈ），　１．９０　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　（ｔ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３７　－　１．２８　（ｍ，　１Ｈ），　１．０７　（ｓ，　２１Ｈ），　０．９２　（ｓ，　９Ｈ），　０．１１　（ｓ，　６Ｈ）。

【０７５８】

ステップ２：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（ヒドロキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

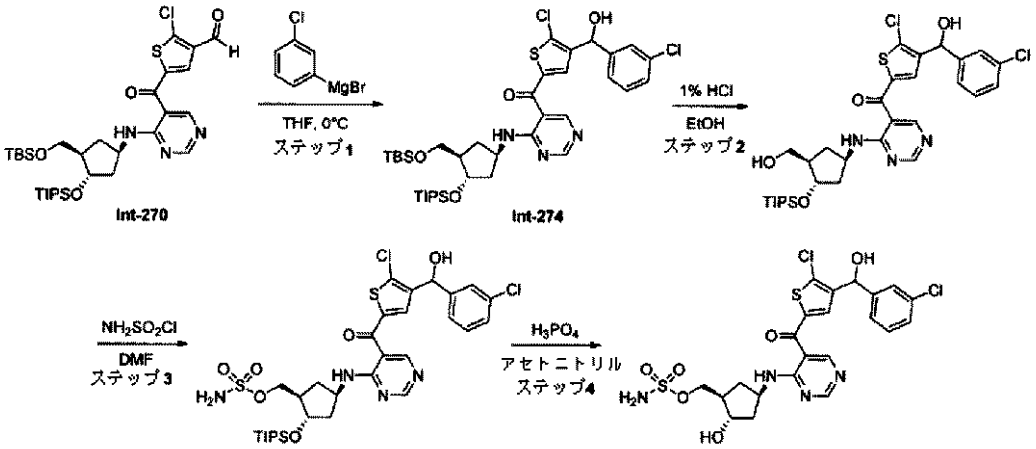
［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－クロロ－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（１４３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（４．０ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（４１．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２０分間にわたって撹拌した。少量の追加のクロロスルホンアミドを添加し、反応物を２０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、水を添加した。反応物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ水（×２）、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～７０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、黄色の油を得た。この油を、ＴＨＦ（１．４１ｍＬ、１７．４ｍｍｏｌ）で希釈し、室温で４．０ＭのＨＣｌ（０．９４ｍＬ、３．７６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を終夜撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕した。沈澱物を真空濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物を黄色の固体（収量４５ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　８．７７　（ｓ，

１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，７．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０７５９】

実施例１４７：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－９

【化２１３】



ステップ１：［［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝メタノン及び［［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝メタノン　Ｉｎｔ－２７４。

Ｉｎｔ－２７０（３７３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．３４ｍＬ）溶液に、０℃で０．５Ｍの３－クロロフェニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（２．２９ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、その混合物を０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物に、さらなる０．５Ｍの３－クロロフェニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（１．５ｍＬ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物２２０ｍｇ（５０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７６６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０７６０】

ステップ２：｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）

－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

Ｉｎｔ－２７４（１２２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（１ｍＬ）溶液に、０℃で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（４．６２ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって０℃で撹拌し、次いで、冷蔵庫内に終夜保持した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、その混合物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物１００ｍｇ（９６％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６５２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０７６１】

ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

ステップ２からの生成物（１１４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（０．８ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（４０．５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物１２０ｍｇ（９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７３１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７６２】

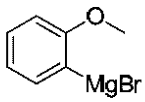
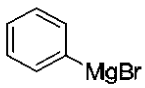
ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ３の生成物（１２５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）含有CH_3CN（１ｍＬ）溶液に、０℃でH_3PO_4（１ｍＬ）を添加し、反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を１Ｍ Na_2CO_3の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物３３ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２０（ｍ，３Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１０（ｍ，３Ｈ），２．５４－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３９（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７４．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０７６３】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ１の適切なグリニャール試薬から開始して調製した。

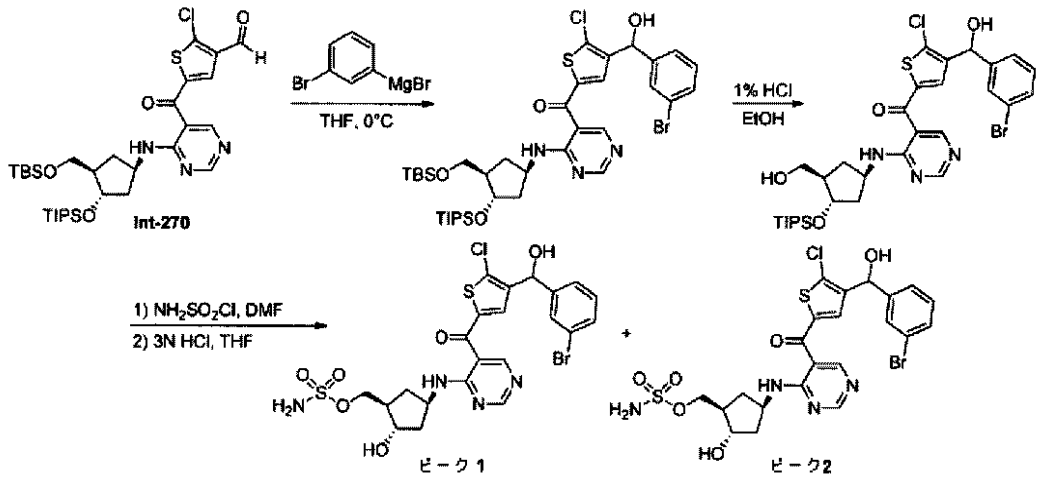
【表５０】

ステップ１のグリニャール試薬	化合物番号
	Ｉ－８５
	Ｉ－８６
	Ｉ－５６

【０７６４】

実施例１４８：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１６ａ及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。　Ｉ－１６ｂ

【化２１４】



ステップ１：｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（Ｒ）－（３－ブロ

モフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

Ｉｎｔ－２７０（２３６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１２．０ｍＬ）溶液に、０℃で０．５Ｍ　３－ブロモフェニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（０．８７ｍＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で５分間にわたって撹拌し、次いで、３時間にわたって室温に加温した。反応混合物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$下で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物９４ｍｇ（３２％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝８１０．２　（Ｍ＋Ｈ）。

【０７６５】

ステップ２：｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ１の生成物（９４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（２．００ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（１２ｍＬ）を添加した。反応物を冷蔵庫内に終夜置いた。反応混合物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製標題化合物７６ｍｇ（９４％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝６５０．２　（Ｍ＋Ｈ）。

【０７６６】

ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ２の生成物含有ＤＭＦ（１５．０ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルアミン（０．１４ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（０．２４ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２時間にわたって撹拌した。その混合物に、水４ｍｌ及び１２Ｍ　ＨＣｌ４ｍｌを添加し、生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、第１溶離化合物１１２ｍｇ（１８％）及び第２溶離化合物１５２ｍｇ（２４％）を得た。それらの特性決定を以下に記載する

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

【０７６７】

ピーク１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．６９　（ｓ，

１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０９（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．５１＿１．３７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６１８．９（Ｍ＋Ｈ）

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

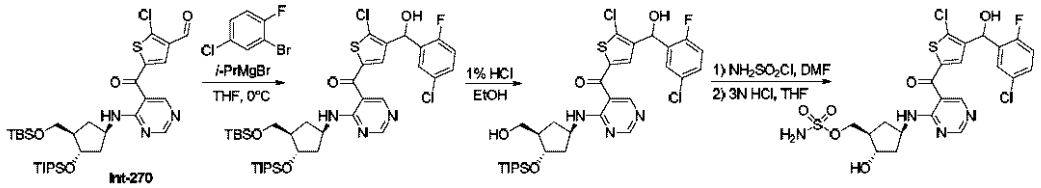
【０７６８】

ピーク２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．０７（ｍ，３Ｈ），２．５９＿２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９９＿１．８３（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６１８．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０７６９】

実施例１４９：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。Ｉ－４８

【化２１５】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝メタノン。

３－ブロモ－１－クロロ－４－フルオロベンゼン（６９．０ｕＬ、０．５７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．００ｍＬ）溶液に、０℃で、２Ｍイソプロピルマグネシウムクロリド含有Ｅｔ$_{2}$Ｏ（０．３１ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を０℃で１時

間にわたって撹拌し、次いで、室温に終夜加温した。この混合物を、－４０℃でＩｎｔ－２７０（１８５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（８．０ｍＬ）溶液に滴下添加し、反応物を３０分間にわたって同じ温度で撹拌した。反応物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．１４ｇ（６３％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝７８２．２ （Ｍ＋Ｈ）

【０７７０】

ステップ２：｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ１の生成物（０．１５ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（２．０ｍＬ）溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液１５ｍｌを添加し、反応物を４℃で終夜放置した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製標題化合物０．１２ｇ（９１％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝６６８．６ （Ｍ＋Ｈ）

【０７７１】

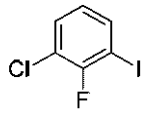
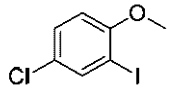
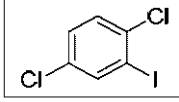
ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ２の生成物（１２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（０．８５ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（２５．７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。その混合物に、６Ｍ ＨＣｌ（１．５ｍＬ）を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物２３ｍｇ（２１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ） δ ８．６８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６０ （ｓ， １Ｈ）， ７．６６ － ７．５９ （ｍ， １Ｈ）， ７．５２ （ｓ， １Ｈ）， ７．４０ － ７．２８ （ｍ， １Ｈ）， ７．１０ （ｔ， Ｊ ＝ ９．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．１２ （ｓ， １Ｈ）， ４．８５ － ４．７５ （ｍ， １Ｈ）， ４．２７ － ４．０９ （ｍ， ３Ｈ）， ２．６０ － ２．４４ （ｍ， １Ｈ）， ２．３６ － ２．２３ （ｍ， １Ｈ）， ２．２１ － ２．０９ （ｍ， １Ｈ）， １．９７ － １．８３ （ｍ， １Ｈ）， １．５２ － １．３３ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝５９１．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７７２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

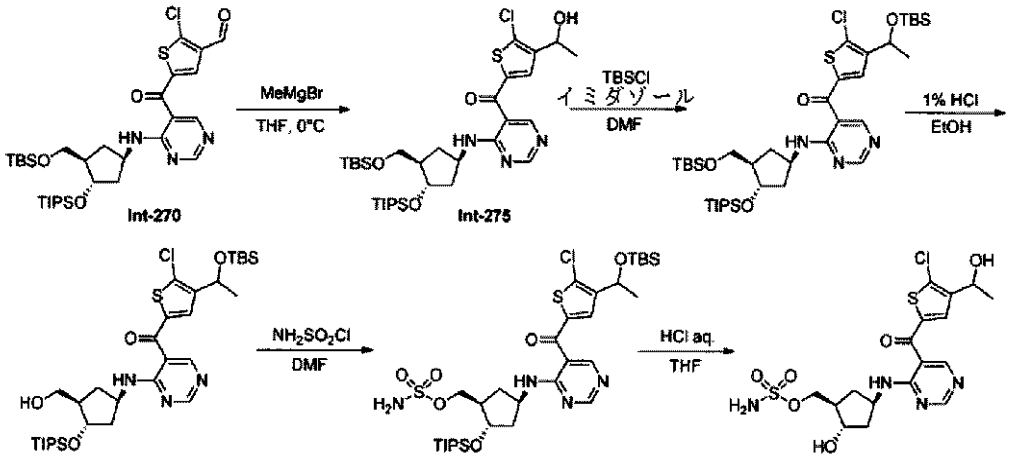
【表５１】

ステップ１のハロゲン化試薬	化合物番号
	Ｉ－４０
	Ｉ－６３
	Ｉ－１４９

【０７７３】

実施例１５０：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２２６

【化２１６】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝メタノン　Ｉｎｔ－２７５。

Ｉｎｔ－２７０（８８１ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５．０ｍＬ）中に溶解させた。その混合物を０℃に冷却し、３．０Ｍの臭化メチルマグネシウムを滴下添加した。次いで、その混合物を０℃で３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯ（溶離液は５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化

合物を黄色の泡（収量５２５ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．８０ （ｓ，１Ｈ），８．６６ （ｓ，１Ｈ），８．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６ （ｓ，１Ｈ），５．１２ － ５．０３ （ｍ，１Ｈ），４．８８ － ４．７４ （ｍ，１Ｈ），４．３４ － ４．２６ （ｍ，１Ｈ），３．６５ － ３．５２ （ｍ，２Ｈ），２．４９ － ２．３７ （ｍ，１Ｈ），２．２４ － ２．０９ （ｍ，２Ｈ），２．０１ （ｄ，Ｊ ＝ ３．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．７６ － １．６５ （ｍ，１Ｈ），１．５０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．５ Ｈｚ，３Ｈ），１．３２ － １．１９ （ｍ，１Ｈ），１．０７ （ｓ，２１Ｈ），０．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ０．６ Ｈｚ，９Ｈ），０．０４ （ｓ，６Ｈ）。

【０７７４】

ステップ２：｛４－［（Ｓ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（Ｒ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ１の生成物（５２５ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液に、１Ｈ－イミダゾール（１６０ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（９．５９ｍｇ、７８．５ｕｍｏｌ）、及びＴＢＳＣｌ（１４８ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜室温で撹拌した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ水溶液（×３）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を黄色の油（収量５５６ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７８ （ｓ，１Ｈ），８．６７ （ｓ，１Ｈ），８．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｓ，１Ｈ），４．９８ （ｑ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０ （ｑ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０ （ｓ，１Ｈ），３．６６ － ３．５１ （ｍ，２Ｈ），２．５０ － ２．３８ （ｍ，１Ｈ），２．２４ － ２．０８ （ｍ，２Ｈ），１．７９ － １．６５ （ｍ，１Ｈ），１．３９ （ｄ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．３４ － １．２０ （ｍ，１Ｈ），１．０７ （ｓ，２１Ｈ），０．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１８Ｈ），０．１０ － －０．０３ （ｍ，１２Ｈ）。

【０７７５】

ステップ３：｛４－［（Ｓ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（Ｒ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ２の生成物（５５６ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（１５．０ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（２０．０ｍＬ、２．４２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４℃で２４時間にわたって放置した。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶

離液は２０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を薄黄色の泡（収量２４４ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６６８．３ （Ｍ＋１）

【０７７６】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

ＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の、ステップ３からの生成物（２４４ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃でアルゴン雰囲気下で冷却した。クロロスルホンアミド（６３．２ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$及び水の添加によってクエンチした。反応物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を水中の１０％ＬｉＣｌ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液はヘキサン中の１０％～３０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物２１０ｍｇ（７７％）を薄黄色の泡として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ７４７．３ （Ｍ＋１）。

【０７７７】

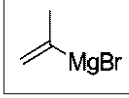
ステップ５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ５の生成物含有ＴＨＦ（５．００ｍＬ、６１．６ｍｍｏｌ）溶液に、室温で４．０ＭのＨＣｌ（４．００ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を終夜撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンで摩砕した。沈澱物を、真空濾過によって収集し、ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、標題化合物１３４ｍｇ（９９％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ） δ ８．７６ （ｓ， １Ｈ）， ８．６１ （ｓ， １Ｈ）， ７．６４ （ｓ， １Ｈ）， ４．９９ （ｑ， Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．８６ － ４．７６ （ｍ， １Ｈ）， ４．２４ － ４．１２ （ｍ， ３Ｈ）， ２．５６ － ２．４６ （ｍ， １Ｈ）， ２．３２ － ２．１１ （ｍ， ２Ｈ）， １．９５ － １．８６ （ｍ， １Ｈ）， １．４８ － １．３８ （ｍ， ４Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ４７７．１ （Ｍ＋１）。

【０７７８】

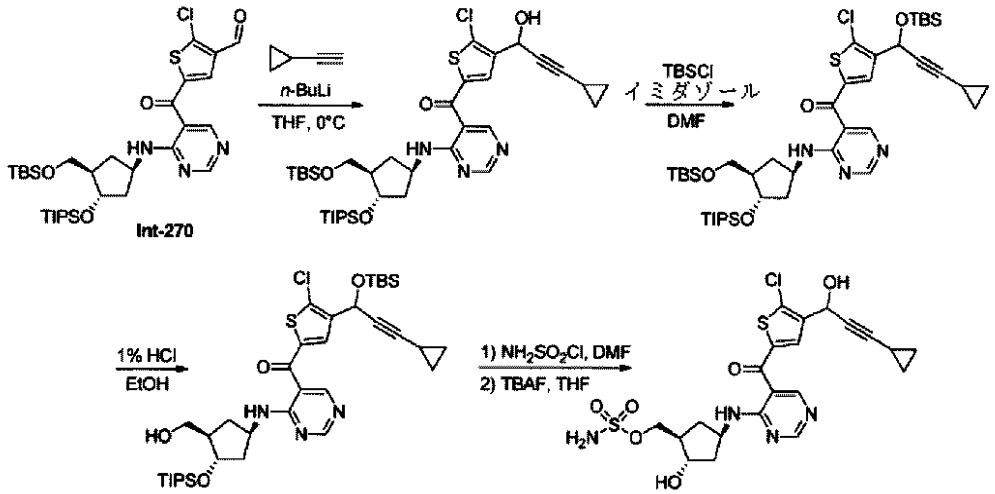
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ１において使用する列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表５２】

ステップ１のグリニャール試薬	化合物番号
	Ｉ－１４１

実施例１５１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。Ｉ－１５０

【化２１７】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝メタノン。

シクロプロピルアセチレン（０．２０ｍＬ、２．４１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５．００ｍＬ）溶液をアルゴン雰囲気下で－７８℃で冷却した。その溶液に、２．５Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．００ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その溶液を３０分間にわたって撹拌した。この混合物を、－７８℃、アルゴン雰囲気下でＩｎｔ－２７０（５１１ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（９．０ｍＬ）溶液に添加し、反応物を５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl１０ｍＬでクエンチし、室温に加温した。反応物をEt_2O（×２）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を黄色の泡（収量３７３ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　７１８．４

（Ｍ＋１）。

【０７７９】

ステップ２：｛４－［（１Ｓ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－シクロプロピルプロパ－２－イン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（１Ｒ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－シクロプロピルプロパ－２－イン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ１の生成物（３７７ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．３４ｍＬ）溶液に、１Ｈ－イミダゾール（１０７ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（６．４１ｍｇ、５２．５ｕｍｏｌ）、及びＴＢＳＣｌ（９８．８ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を終夜、室温で撹拌し、次いで、飽和NH_4Clでクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ水溶液（×３）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を黄色の油（収量３１１ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．８１ （ｓ，１Ｈ），８．６７ （ｓ，１Ｈ），８．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２ （ｓ，１Ｈ），５．４７ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．８０ （ｑ，Ｊ ＝ ８．４，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．３０ （ｓ，１Ｈ），３．６５ － ３．５１ （ｍ，２Ｈ），２．４９ － ２．３８ （ｍ，１Ｈ），２．２４ － ２．０９ （ｍ，２Ｈ），１．７６ － １．６６ （ｍ，１Ｈ），１．３２ － １．２０ （ｍ，２Ｈ），１．０７ （ｓ，２１Ｈ），０．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，１８Ｈ），０．８１ － ０．６５ （ｍ，４Ｈ），０．１４ （ｄ，Ｊ ＝ １６．８ Ｈｚ，６Ｈ），０．０４ （ｓ，６Ｈ）。

【０７８０】

ステップ３：｛４－［（１Ｓ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－シクロプロピルプロパ－２－イン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（１Ｒ）－１－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－３－シクロプロピルプロパ－２－イン－１－イル］－５－クロロ－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ２の生成物（３１１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（８．０ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（１０．５ｍＬ、１．２７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４℃で２４時間にわたって放置した。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を薄黄色の泡（収量１７９ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_4$） δ ８．７０ （ｓ，１Ｈ），８．６０ （ｓ，１Ｈ），７．６２ （ｓ，１Ｈ），５．５５ （ｄ，Ｊ ＝ １．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．３９ － ４．３１ （ｍ，１Ｈ），３．６４ － ３．５１ （ｍ，２Ｈ），２．５５ － ２．４１ （ｍ，１Ｈ），２．２５ － ２．１１ （ｍ，２Ｈ），１．８８ － １．７５ （ｍ，１Ｈ），１．４０ － １．２６ （ｍ，２Ｈ），１．１１ （ｓ，

２１Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ），０．８４－０．７５（ｍ，２Ｈ），０．６８－０．５６（ｍ，２Ｈ），０．１６（ｄ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７８１】

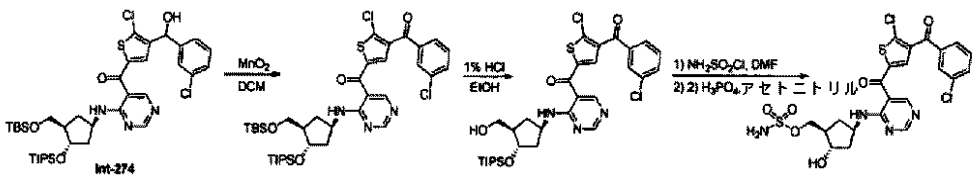
ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－３－シクロプロピル－１－ヒドロキシプロパ－２－イン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ３の生成物（１７９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、それに、トリエチルアミン（０．２５ｍＬ、１．７９ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（０．１６ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で３０分間にわたって撹拌し、次いで、その混合物を室温に加温した。３時間後に、反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機抽出物を、１０％ＬｉＣｌ水溶液（×３）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た。残渣をＴＨＦ（２．０ｍＬ）で希釈し、次いで、室温でＴＢＡＦ水和物（９３．７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（０．７５ｍＬ）溶液に添加し、その混合物を４時間にわたって撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を薄オレンジ色の非晶質固体（収量５７ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝１．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７６（ｍ，２Ｈ），０．６７－０．６０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１ ５２７．１

【０７８２】

実施例１５２：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－２０７

【化２１８】



ステップ１：４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］メタノン。

Ｉｎｔ－２７４（２５１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（２８０ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１６時間にわたって

撹拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、ＤＣＭで、続いて、ＥｔＯＡｃで洗浄して、標題化合物２３５ｍｇ（９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７６２．７（Ｍ＋１）。

【０７８３】

ステップ２：［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］メタノン（２３０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（２ｍＬ）溶液に、０℃で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（８．７４ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって０℃で撹拌し、次いで、冷蔵庫内で終夜保持した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～４５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１６０ｍｇ（８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．７９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｓ，２１Ｈ）。

【０７８４】

ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、０℃でクロロスルホンアミド（５３．４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（７ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この残渣を精製せずに、次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７２７．１（Ｍ＋１）。

【０７８５】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

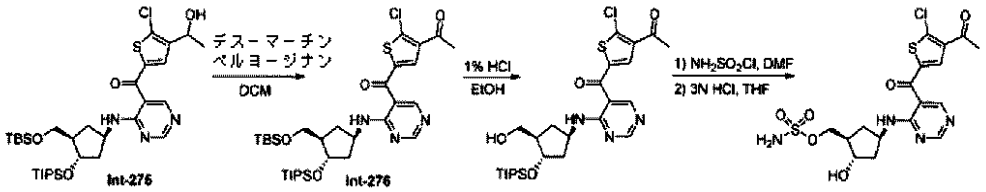
５０ｍＬ丸底フラスコに、｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－クロロ－４－（３－クロロベンゾイル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びCH_3CN（１ｍＬ）を装入した。０℃でリン酸（１ｍＬ）を添加し、室温で１時間にわたって撹拌した。反応混合物を１Ｍ Na_2CO_3（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（５１ｍｇ、３８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４

００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３９（ｍ，１Ｈ）

【０７８６】

実施例１５３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－アセチル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－２４２

【化２１９】



ステップ１：１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロ－３－チエニル）エタノン Ｉｎｔ－２７６。

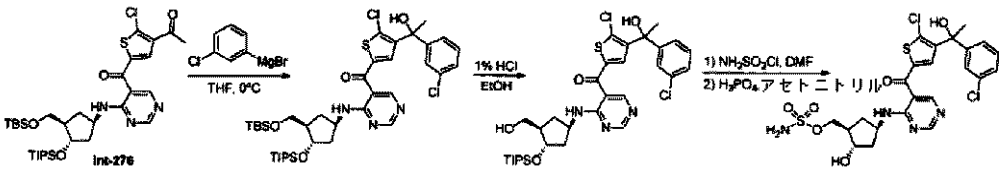
１００ｍＬ丸底フラスコに、窒素下でＩｎｔ－２７５（０．１１ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２．０ｍＬ）を装入した。その溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（０．１１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応物を５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$に注ぎ入れ、ＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣にＩＳＣＯクロマトグラフィー（溶離液は１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）を行い、標題化合物を黄色の非晶質固体（収量１０１ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｓ，２１Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ），０．０４（ｓ，６Ｈ）。

【０７８７】

ステップ２：１－（２－クロロ－５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）エタノン。

１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロ－３－チエニル）エタノン（１０１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）含有エタノール（３．０ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（３．５９ｍＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４℃で終夜放置した。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は４０％～７０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を暗黄色の残渣（収量７０ｍｇ）として得た。ＬＣＭ

Ｓ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋１）
【０７８８】
ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－アセチル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。
アルゴン雰囲気下で０℃で冷却した１－（２－クロロ－５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）エタノン（７０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）ＤＭＦ（３．０ｍＬ）溶液に、クロロスルホンアミド（２１．９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、水を添加した。その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を水中の１０％ＬｉＣｌ（×３）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、スルファマート生成物を黄色の泡として得た。化合物をＴＨＦ（２．０ｍＬ）で希釈し、室温で４．０ＭのＨＣｌ水（１．５０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を終夜撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を薄黄色の泡（収量５４ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１ ４７５．１
【０７８９】
実施例１５４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。Ｉ－１０２
【化２２０】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝メタノン。
凝縮器を備えた丸底フラスコに、Ｉｎｔ－２７６（１５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を

装入し、アルゴンでパージした。その反応容器に、ＴＨＦ（２．１０ｍＬ）を添加し、その溶液を０℃に冷却した。その溶液に、０．５Ｍの３－クロロフェニルマグネシウムブロミド含有ＴＨＦ（２．９３ｍＬ、１．４６ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下添加し、その混合物を０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題生成物１１３ｍｇ（６４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７７ （ｓ，１Ｈ），８．５８ （ｓ，１Ｈ），７．７０ （ｓ，１Ｈ），７．４３ － ７．３８ （ｍ，１Ｈ），７．２５ － ７．２２ （ｍ，３Ｈ），４．８４ － ４．７３ （ｍ，１Ｈ），４．３３ － ４．２６ （ｍ，１Ｈ），３．６４ － ３．５９ （ｍ，１Ｈ），３．５８ － ３．５２ （ｍ，１Ｈ），２．４８ － ２．３９ （ｍ，１Ｈ），２．２１ － ２．１０ （ｍ，３Ｈ），２．０３ （ｓ，３Ｈ），１．７５ － １．６６ （ｍ，１Ｈ），１．０６ （ｓ，２１Ｈ），０．８８ （ｓ，９Ｈ），０．０３ （ｓ，６Ｈ）。

【０７９０】

ステップ２：｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ１の生成物混合物（１１３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（０．９ｍＬ）溶液に、０℃で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（４．２０ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって０℃で撹拌し、次いで、冷蔵庫内で終夜保持した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（６ｍＬ）溶液の添加によってクエンチし、真空中で濃縮し、水を添加し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を精製せずに、次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６６４．２ （Ｍ＋１）。

【０７９１】

ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

０℃でステップ２の生成物混合物（９１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ））含有ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、クロロスルホンアミド（３１．６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を精製せずに、次のステップにおいて使用した。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ７４３．４ （Ｍ＋１）。

【０７９２】

ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン

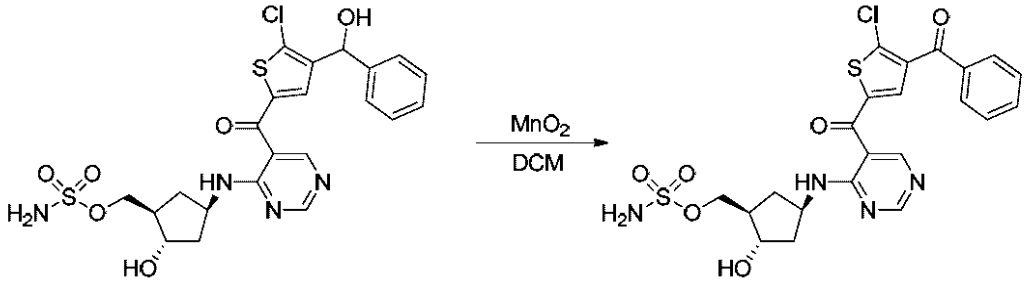
－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

５０ｍＬ丸底フラスコに、ステップ３の生成物混合物（１００ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）及びCH_3CN（１ｍＬ）を装入した。その溶液に、０℃でリン酸（１ｍＬ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応混合物を１Ｍ Na_2CO_3（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（７ｍｇ、９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ４） δ ８．７８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６１ （ｓ， １Ｈ）， ７．７７ （ｓ， １Ｈ）， ７．４６ （ｓ， １Ｈ）， ７．４０ － ７．１８ （ｍ， ３Ｈ）， ４．８３ － ４．７３ （ｍ， １Ｈ）， ４．３０ － ４．０６ （ｍ， ３Ｈ）， ２．５８ － ２．４３ （ｍ， １Ｈ）， ２．２７ （ｓ， １Ｈ）， ２．２０ － ２．１１ （ｍ， １Ｈ）， １．９５ （ｓ， ３Ｈ）， １．９６ － １．８５ （ｍ， １Ｈ）， １．５６ － １．４６ （ｍ， １Ｈ）。

【０７９３】

実施例１５５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンゾイル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－２１５

【化２２１】



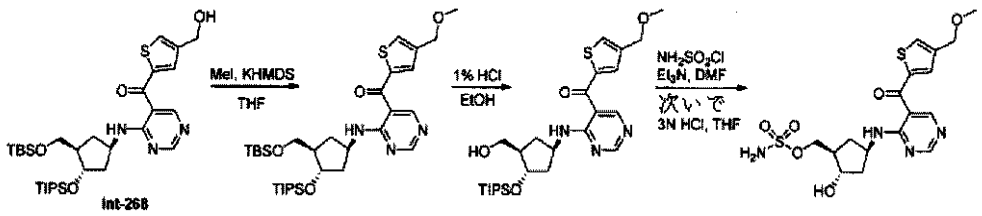
ステップ１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンゾイル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

Ｉ－５６（１２．０ｍｇ、２２．３ｕｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液に、室温でMnO_2（１９．４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をＴＬＣによってモニターした。反応物を、セライトのパッドで濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物（収量２ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ） δ ８．８１ （ｓ， １Ｈ）， ８．５９ （ｓ， １Ｈ）， ７．９１ － ７．８４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．７４ － ７．６５ （ｍ， ２Ｈ）， ７．６０ － ７．５２ （ｍ， ２Ｈ）， ４．８７ － ４．７６ （ｍ， １Ｈ）， ４．２４ － ４．１２ （ｍ， ３Ｈ）， ２．５６ － ２．４５ （ｍ， １Ｈ）， ２．３３ － ２．１０ （ｍ， ２Ｈ）， １．９８ － １．８６ （ｍ， １Ｈ）， １．５２ － １．３９ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ： （ＦＡ） Ｍ＋１ ５３７．４

【０７９４】

実施例１５６：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート Ｉ－２１７

【化２２２】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］メタノン。

Ｉｎｔ－２６８（０．５０ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３３ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。その溶液に、ＭｅＩ（０．２５ｍＬ、４．０３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、１．０Ｍのカリウムビス（トリメチルシリル）アミド含有ＴＨＦ（０．８１ｍＬ、０．８１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を、水の添加によってクエンチし、その混合物をエーテル（３×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を（収量０．２３ｇ）として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６３５．１ （Ｍ＋Ｈ）

【０７９５】

ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］メタノン（０．２２ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（８．７ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（８．８ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を密閉し、冷蔵庫内に１９時間にわたって入れた。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチした。残渣に水を添加し、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を（収量０．１６ｇ）として得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ５２０．３ （Ｍ＋Ｈ）

【０７９６】

ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

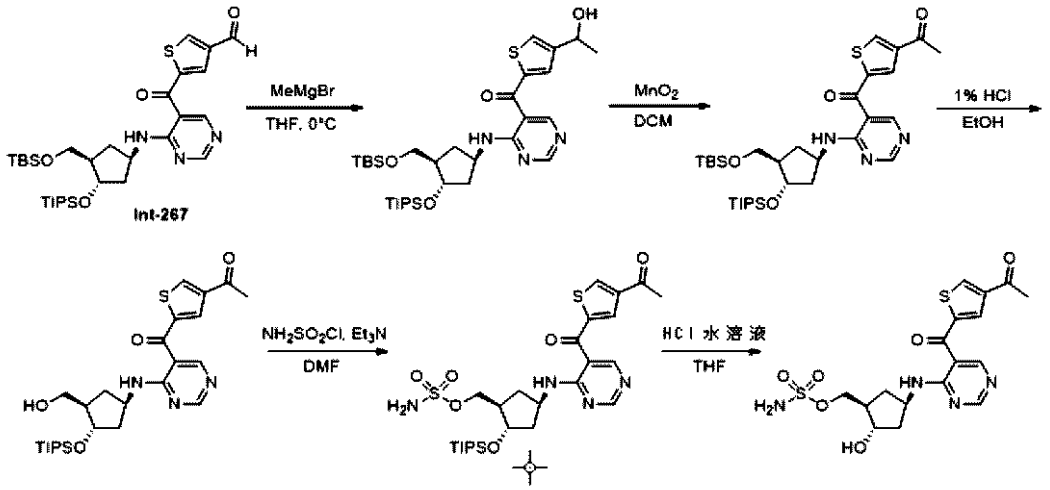
［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（メトキシメチル）－２－チエニル］メタノン（０．１６ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（４．２ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）及びクロロスルホンアミド（８８．９ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４５分間にわたって室温で撹拌した。反応混合物に、ＥｔＯＨ（１ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）を添加し、続いて、３．０ＭのＨＣｌ水（２．５７ｍＬ、７．７０ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で１８時間にわたって撹拌した。反応物を、ｐＨ１０まで３Ｎ ＮａＯＨを添加することによってクエンチし、その混合物を水とＥｔＯＡｃに分液した。有機層を分離し、水層をｗ／ＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物（収量８７ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨ

z，メタノール－d_4）δ 8.78（s，1H），8.61（s，1H），7.84（s，1H），7.67（s，1H），4.86－4.76（m，1H），4.50（s，2H），4.28－4.14（m，3H），3.42（s，3H），2.53（dt，J＝13.8，7.7 Hz，1H），2.29（tq，J＝11.4，5.7 Hz，1H），2.19（ddd，J＝12.5，7.5，4.4 Hz，1H），2.00－1.89（m，1H），1.45（dt，J＝13.0，9.1 Hz，1H）。LCMS（FA）：m／z＝443.5（M＋H）

【0797】

実施例157：［（1R，2S，4R）－4－（｛5－［（4－アセチル－2－チエニル）カルボニル］ピリミジン－4－イル｝アミノ）－2－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　I－229

【化223】



ステップ1：［4－（｛（1R，3R，4S）－3－（｛［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－4－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－5－イル］｛4－［（1S）－1－ヒドロキシエチル］－2－チエニル｝メタノン及び［4－（｛（1R，3R，4S）－3－（｛［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－4－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－5－イル］｛4－［（1R）－1－ヒドロキシエチル］－2－チエニル｝メタノン。

Int－267（167mg、0.27mmol）含有THF（8.0mL）溶液を－40℃に冷却し、シリンジを介して3.0Mの臭化メチルマグネシウム含有Et_2O（0.18mL、0.54mmol）を滴下添加した。反応物を10分間にわたって－40℃で撹拌した。反応物を飽和NH_4Clの添加によってクエンチし、EtOAc（×3）で抽出した。合わせた有機層を水で、続いて、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をISCOカラムクロマトグラフィー（溶離液は60％のEtOAc含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物91mg（53％）を得た。LCMS（FA）：m／z＝634.4（M＋H）。

【0798】

ステップ2：1－（5－｛［4－（｛（1R，3R，4S）－3－（｛［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－4－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－5－イル］カルボニル｝－3－チエニル）エタノン。

［4－（｛（1R，3R，4S）－3－（｛［tert－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－4－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ

）ピリミジン－５－イル］｛４－［（１Ｓ及び１Ｒ）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝メタノン（９１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液に、MnO_2（１８７ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗製生成物８７ｍｇ（９６％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝６３２．４ （Ｍ＋Ｈ）。

【０７９９】

ステップ３：１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）エタノン。

１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）エタノン（８７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（２．０ｍＬ）溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（１０ｍＬ）を添加し、反応物を終夜冷蔵庫に入れた。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製生成物６８ｍｇ（９５％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝５１９．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０８００】

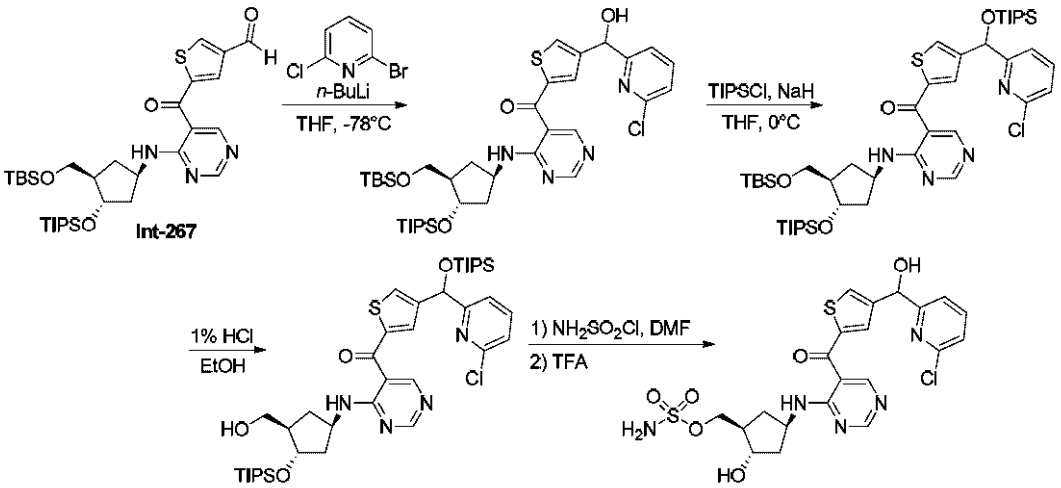
ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－アセチル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

１－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－３－チエニル）エタノン（２２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（０．１９ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（５．７９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。その混合物に、６Ｍ ＨＣｌ（３ｍＬ）を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。生じた混合物を、飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物１８ｍｇ（８７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ） δ ８．８０ （ｓ， １Ｈ）， ８．７３ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６２ （ｄ， Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．０２ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．８８ － ４．７７ （ｍ， １Ｈ）， ４．２７ － ４．１３ （ｍ， ３Ｈ）， ２．５８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．５６ － ２．４７ （ｍ， １Ｈ）， ２．３６ － ２．２４ （ｍ， １Ｈ）， ２．２３ － ２．１２ （ｍ， １Ｈ）， １．９９ － １．８８ （ｍ， １Ｈ）， １．５３ － １．３９ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝４４１．０ （Ｍ＋Ｈ）。

【０８０１】

実施例１５８：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－２９

【化２２４】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（Ｓ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝メタノン。

２－ブロモ－６－クロロピリジン（３３９ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４０．０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。この溶液に、－７８℃でシリンジを介して２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（０．８１ｍＬ、２．０３ｍｍｏｌ）を滴下添加し、３分間にわたって撹拌した。その溶液を、液体窒素及びヘキサン浴中で－１００℃に冷却した。その混合物に、Ｉｎｔ－２６７（８３８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を添加し、反応物を－７８℃に加温し、３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を水４０ｍｌに注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（５０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３０８ｍｇ（３１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７５ （ｓ，１Ｈ），８．６６ － ８．５６ （ｍ，２Ｈ），７．７１ － ７．６１ （ｍ，２Ｈ），７．５５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０ － ７．２１ （ｍ，２Ｈ），５．８５ （ｓ，１Ｈ），４．８５ － ４．７２ （ｍ，１Ｈ），４．６６ （ｓ，１Ｈ），４．３３ － ４．２５ （ｍ，１Ｈ），３．６０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １０．１，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．４２ （ｄｔ，Ｊ ＝ １４．２，７．９ Ｈｚ，１Ｈ），２．２３ － ２．０８ （ｍ，２Ｈ），１．６９ （ｔｄｄ，Ｊ ＝ １２．９，５．９，２．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．２６ － １．１９ （ｍ，１Ｈ），１．０６ （ｓ，２１Ｈ），０．８７ （ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，９Ｈ），０．０２及び０．０２ （それぞれｓ，それぞれ３Ｈ）。

【０８０２】

ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛（Ｓ）－（６－クロロピリジン－２－イル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－チエニル）メタノン及び［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝

メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－チエニル）メタノン。

ステップ１の生成物混合物（３０２ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）含ＴＨＦ（２０．０ｍＬ、２４６ｍｍｏｌ）溶液に、６０％水素化ナトリウム含有鉱油（３９．６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃で３０分間にわたって撹拌した。その混合物に、ＴＩＰＳＣｌ（２３９ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を６０℃で２時間にわたって撹拌した。その溶液を飽和NH_4Cl溶液３０ｍｌに注ぎ入れ、次いで、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３０１ｍｇ（８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７１ （ｓ，１Ｈ），８．６３ （ｓ，１Ｈ），８．６１ （ｄ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．７１ （ｓ，１Ｈ），７．６３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．６０ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９ － ７．１１ （ｍ，１Ｈ），５．９６ （ｓ，１Ｈ），４．７６ （ｈ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８ － ４．２０ （ｍ，１Ｈ），３．６０ － ３．４６ （ｍ，２Ｈ），２．４７ － ２．３２ （ｍ，１Ｈ），２．１４ （ｍ，２Ｈ），１．７１ － １．６２ （ｍ，１Ｈ），１．４１ （ｓ，１Ｈ），１．０３ （ｍ，４２Ｈ），０．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ４．３ Ｈｚ，９Ｈ），０．００ （ｓ，６Ｈ）。

【０８０３】

ステップ３：（４－｛（Ｓ）－（６－クロロピリジン－２－イル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び（４－｛（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）［（トリイソプロピルシリル）オキシ］メチル｝－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ２からの生成物混合物（３０２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を含む１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ中の溶液２０ｍｌ溶液を１時間にわたって室温で撹拌した。その混合物を飽和$NaHCO_3$溶液４０ｍｌに注ぎ入れ、次いで、ＤＣＭ（３０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１６２ｍｇ（６２％）を得た。

【０８０４】

ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（６－クロロピリジン－２－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

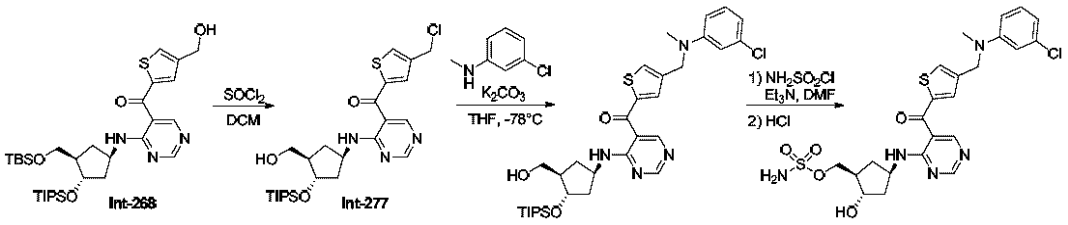
ステップ３の生成物混合物（２２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６．０ｍＬ）溶液に、室温で撹拌しながら３０分間にわたってクロロスルホンアミド（９８．４ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を水２５ｍｌ及び飽和$NaHCO_3$２５ｍｌの溶液に注ぎ入れた。生じた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をＴＦＡ（１６．０ｍＬ、２０８ｍｍｏｌ）及び水（４．０ｍＬ、２２２ｍｍｏｌ）の溶液中に溶解させ、その混合物を８０℃で１時間にわたって撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ１５ｍｌ中に溶解させた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１ｍｌを添加して、その溶液を中和した。生じた混合

物を水４０ｍｌに注ぎ入れ、次いで、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～２５％ＭｅＯＨ含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物７９．５ｍｇ（５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　８．７３　（ｓ，　１Ｈ），　８．６０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８９　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．７１　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８６　（ｓ，　１Ｈ），　４．８６　－　４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２５　－　４．１４　（ｍ，　３Ｈ），　２．５２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　－　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９８　－　１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　１．４３　（ｍ，　１Ｈ）。

【０８０５】

実施例１５９：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－｛［（３－クロロフェニル）（メチル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１３８

【化２２５】



ステップ１：［４－（クロロメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン　Ｉｎｔ－２７７。

Ｉｎｔ－２６８（３．００ｇ、４．８４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１３６ｍＬ）溶液に、０℃で塩化チオニル（０．３５ｍＬ、４．８４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間にわたって撹拌し、次いで、冷蔵庫内に終夜置いた。その混合物を真空中で濃縮した後に、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１．６０ｇ（６３％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝５２６．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０６】

ステップ２：（４－｛［（３－クロロフェニル）（メチル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

マイクロ波反応管に、［４－（クロロメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（０．１８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチル－ｍ－クロロアニリン（１９４ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４７４ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（６．００ｍＬ）を装入した。生じた混合物を１００℃で５時間にわたって撹拌した。室温に冷却した後に、その混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃで希釈した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．１０ｇ（４６％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝６２９．６　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０７】

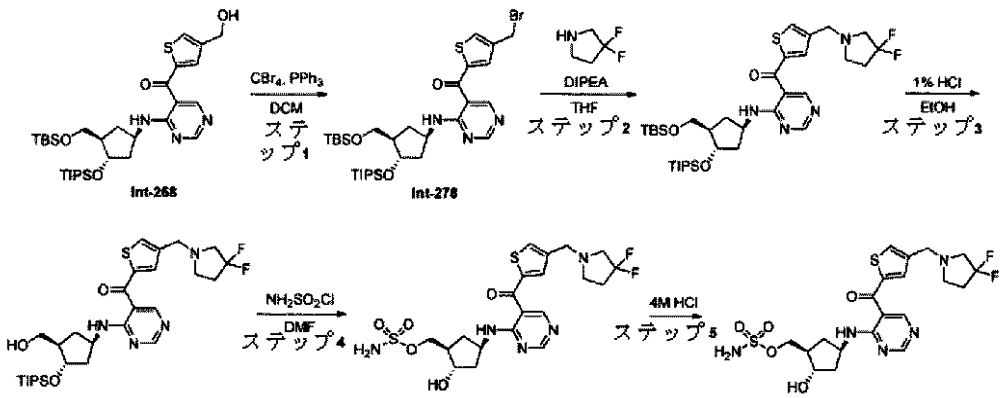
ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－｛［（３－クロロフェニル）（メチル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

（４－｛［（３－クロロフェニル）（メチル）アミノ］メチル｝－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（０．１０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．９ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルアミン（２６．６ｕＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（３６．７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。その混合物に、６Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加し、生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物６０ｍｇ（６８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．７０　（ｓ，　１Ｈ），　８．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１３　（ｔ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　－　６．６８　（ｍ，　２Ｈ），　６．６５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．９，　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８４　－　４．７３　（ｍ，　１Ｈ），　４．５８　（ｓ，　２Ｈ），　４．２９　－　４．１１　（ｍ，　３Ｈ），　３．０３　（ｓ，　３Ｈ），　２．５８　－　２．４３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３７　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　－　２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９７　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．４８　－　１．３２　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝５５２．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０８】

実施例１６０：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２２８

【化２２６】



ステップ１：［４－（ブロモメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン　Ｉｎｔ－２７８。

Ｉｎｔ－２６８（５．１４ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）及びCBr_4（３．０２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、０℃でPPh_3（２．６１ｇ、９．９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間にわたって室温で撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物（収量４．９２ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．８３　（ｓ，　１Ｈ），　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．６４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８９　－　４．７４　（ｍ，　１Ｈ），　４．

４８（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｄｔ，Ｊ＝６．３，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，９．１，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，２１Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．０３（ｓ，６Ｈ）。

【０８０９】

ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝メタノン。

［４－（ブロモメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（１７０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．００ｍＬ、５．７４ｍｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロピロリジンヒドロクロリド（３５７ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃で４０時間にわたって撹拌した。その物質を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物をオレンジ色の油（収量７２ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７１０（Ｍ＋１）

【０８１０】

ステップ３：｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝メタノン（７１．６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）含有エタノール（２．０ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（２．５０ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４℃で２４時間にわたって放置した。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を薄黄色の油（収量４１ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５９６．３（Ｍ＋１）

【０８１１】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（４１ｍｇ、６９．０ｕｍｏｌ）、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）、及びクロロスルホンアミド（１１．９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を５０ｍＬ丸底フラスコ内で合わせ、室温で２０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチした。反応物を分液漏斗に移し、ＥｔＯＡｃ及び１０％ＬｉＣｌ水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を１０％ＬｉＣｌ溶液（×２）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化

合物（収量４２ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６７４．２ （Ｍ＋１）

【０８１２】

ステップ５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート（４１．８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．５０ｍＬ）溶液に、室温で４．０ＭのＨＣｌ含有水（１．００ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を終夜撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物を白色の泡（収量２７ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ） δ ８．７８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６０ （ｓ， １Ｈ）， ７．８１ （ｓ， １Ｈ）， ７．６９ （ｓ， １Ｈ）， ４．８６ － ４．７６ （ｍ， １Ｈ）， ４．２４ － ４．１２ （ｍ， ３Ｈ）， ３．７１ （ｓ， ２Ｈ）， ２．９３ （ｔ， Ｊ ＝ １３．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．７９ （ｔ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， ２．５８ － ２．４７ （ｍ， １Ｈ）， ２．３６ － ２．１１ （ｍ， ４Ｈ）， １．９６ － １．８７ （ｍ， １Ｈ）， １．４９ － １．３９ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ５１８．１ （Ｍ＋１）。

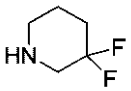
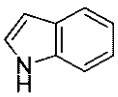
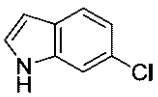
【０８１３】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ２の適切なアミン、塩基、及び溶媒から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。ステップ５において使用する脱シリル化剤も列挙されている。

【表５３－１】

ステップ２のア	ステップ	化合物番

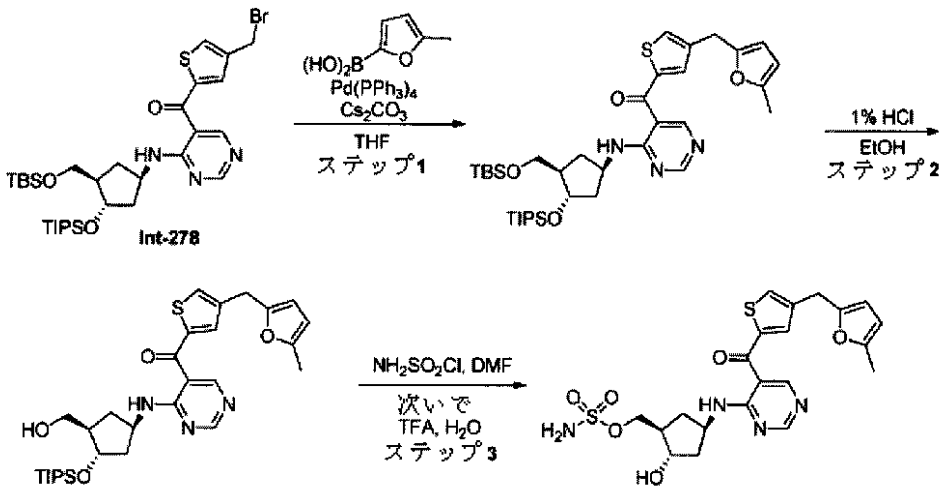
【表５３－２】

ミン、塩基、及び溶媒	５の脱シリル化剤	号
 Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン　ＴＨＦ	ＴＢＡＦ	Ｉ－２２４
 ＫＯＨ、ＤＭＦ	ＴＢＡＦ	Ｉ－１１４
 K_2CO_3、ＤＭＦ	ＨＣｌ水溶液	Ｉ－８３
 Cs_2CO_3、ＴＨＦ	ＨＣｌ水溶液	Ｉ－２３１

【０８１４】

実施例１６１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２３７

【化２２７】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル

）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝メタノン。

Ｉｎｔ－２７８（２１３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び５－メチルフラン－２－ボロン酸（５９．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を丸底フラスコ内でＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、その溶液に、Cs_2CO_3（３０５ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及び水（２．００ｍＬ、１１１ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物に$Pd(PPh_3)_4$（３６．１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４０℃で１０時間にわたって撹拌した。反応物に水２０ｍｌを添加し、次いで、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物６２．２ｍｇ（２９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７７ （ｓ，１Ｈ），８．６２ （ｓ，１Ｈ），８．５８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３ （ｓ，１Ｈ），７．４０ （ｓ，１Ｈ），５．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．８３ （ｓ，１Ｈ），４．７６ （ｑ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８ － ４．２１ （ｍ，１Ｈ），３．９０ （ｓ，２Ｈ），３．６１ － ３．４５ （ｍ，２Ｈ），２．４０ （ｄ，Ｊ ＝ １３．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．２２ （ｓ，３Ｈ），２．１２ （ｓ，２Ｈ），１．７４ － １．６０ （ｍ，１Ｈ），１．０３ （ｓ，２１Ｈ），０．８４ （ｓ，９Ｈ），－０．００ （ｓ，６Ｈ）。

【０８１５】

ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝メタノン（６２．１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を含む１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（１０ｍＬ）の溶液を室温で１時間にわたって撹拌し、次いで、飽和$NaHCO_3$２５ｍｌに注ぎ入れた。その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４０．５ｍｇ（７８％）を得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ５７１．３ （Ｍ＋Ｈ）。

【０８１６】

ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート。

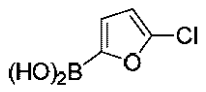
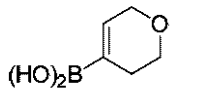
［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（５－メチル－２－フリル）メチル］－２－チエニル｝メタノン（４０．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．０ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（３７．８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をＴＦＡ（１４．０ｍＬ）及び水（６．０ｍＬ）の溶液中に溶解させ、その混合物を４０℃で３０分間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣に、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、水（２５ｍＬ）、及び飽和$NaHCO_3$（２５ｍＬ）を添加した。その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％ＭｅＯＨ含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物３．２ｍｇ

（９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ　８．８２　（ｓ，　１Ｈ），　８．６３　（ｓ，　１Ｈ），　８．５５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８２　（ｐ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２６　－　４．１３　（ｍ，　３Ｈ），　２．８５　（ｓ，　３Ｈ），　２．５７　－　２．４８　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　１．９０　－　１．８４　（ｍ，　１Ｈ），　１．４５　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　４９３．２　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１７】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、ステップ１の適切なグリニャール試薬から出発して調製した。

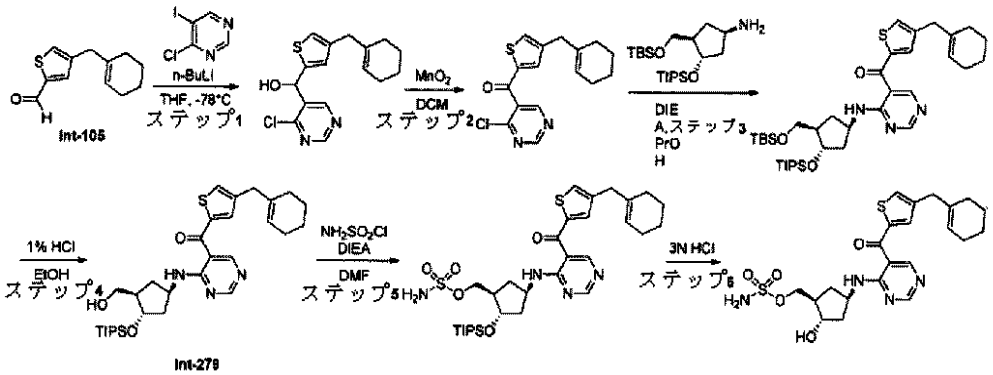
【表５４】

ステップ１のボロン酸	化合物番号
	Ｉ－６６
	Ｉ－１９６

【０８１８】

実施例１６２：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－１４０

【化２２８】



ステップ１：ｒａｃ－（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］メタノール。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、アルデヒドＩｎｔ－１０５を使用して調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３２３．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１９】

ステップ２：（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］メタノン。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３２０．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２０】

ステップ３：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチ

ル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］メタノン。

（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］メタノン（０．１５ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＩｎｔ－２６０（０．２１ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、還流凝縮器を装着させた２５０ｍＬ丸底フラスコ内で秤量した。この混合物に、ｉ－ＰｒＯＨ（３．８ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を５０℃で１６時間にわたって撹拌した。室温に冷却した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（収量２８７ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．８１ （ｓ， １Ｈ）， ８．６６ （ｓ， １Ｈ）， ８．６２ （ｄ， Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３９ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３５ （ｄ， Ｊ ＝ １．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．４９ － ５．４３ （ｍ， １Ｈ）， ４．８５ － ４．７４ （ｍ， １Ｈ）， ４．３３ － ４．２７ （ｍ， １Ｈ）， ３．６１ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．０， ５．５ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．５５ （ｄｄ， Ｊ ＝ １０．１， ５．８ Ｈｚ， ２Ｈ）， ３．２５ （ｓ， ２Ｈ）， ２．５０ － ２．３９ （ｍ， １Ｈ）， ２．２４ － ２．１０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０４ － １．９６ （ｍ， ２Ｈ）， １．９１ － １．８４ （ｍ， ２Ｈ）， １．７６ － １．６９ （ｍ， １Ｈ）， １．６５ － １．４９ （ｍ， ４Ｈ）， １．３２ － １．２１ （ｍ， １Ｈ）， １．１０ － １．０２ （ｍ， ２１Ｈ）， ０．８８ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０４ （ｓ， ６Ｈ）。

【０８２１】

ステップ４：［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン Ｉｎｔ－２７９。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］メタノン（０．２７ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（９．８ｍＬ）溶液に、室温で１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（９．８０ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加し、その溶液を密閉し、冷蔵庫内に終夜置いた。１９時間後に、反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチした。残渣に水を添加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行い、標題化合物（収量２０８ｍｇ）を得た。

【０８２２】

ステップ５：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（０．１２ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．３ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０９ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（９１．２ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を、$MgSO_4$を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物１４０ｍｇを得た。

【０８２３】

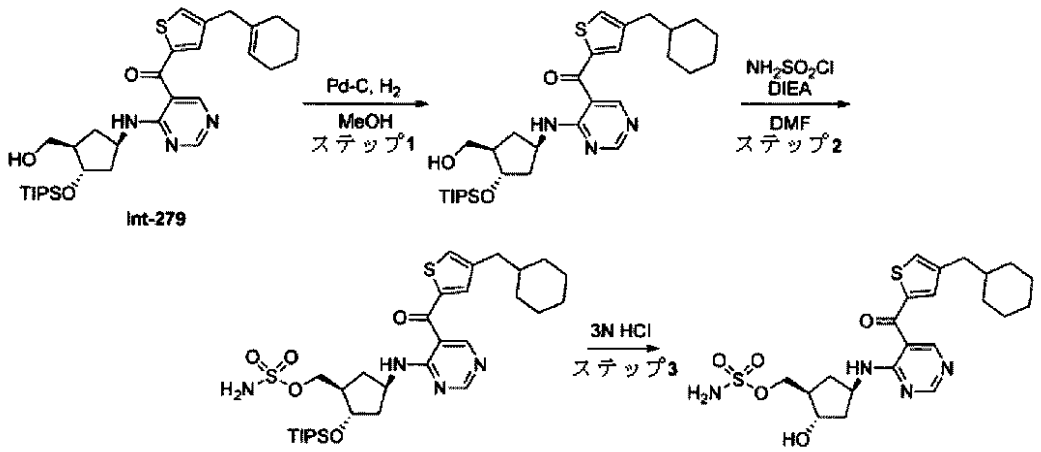
ステップ６：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

粗製｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキサ－１－エン－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート（０．１４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（６．８ｍＬ）溶液に、３．０ＭのＨＣｌ（１．２ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で終夜撹拌し、次いで、反応物を７時間にわたって４５℃に、次いで、１時間にわたって５０℃に加熱した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物３６ｍｇを得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．６４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｓ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｓ，　２Ｈ），　５．４８　－　５．４２　（ｍ，　１Ｈ），　４．９７　－　４．８４　（ｍ，　１Ｈ），　４．７７　－　４．６４　（ｍ，　１Ｈ），　４．０９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．００　－　３．９１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２６　（ｓ，　２Ｈ），　２．３７　－　２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１７　－　２．０６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　１．９０　（ｍ，　３Ｈ），　１．９０　－　１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８２　－　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．４３　（ｍ，　４Ｈ），　１．２８　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１２．６，　９．３　Ｈｚ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　４９３．４　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２４】

実施例１６３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキシルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－１９９

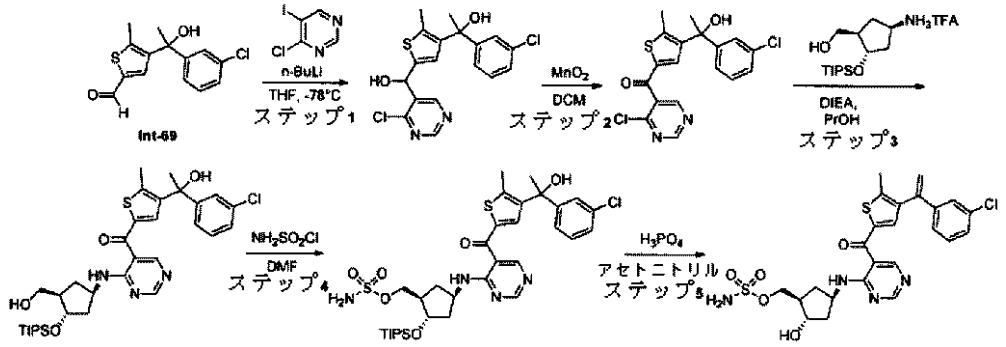
【化２２９】



ステップ１：［４－（シクロヘキシルメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

Ｉｎｔ－２７９（８０．０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）含有ＭｅＯＨ（４ｍＬ）溶液に、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／炭素、水５０％（３０．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４日間にわたって水素（バルーン）雰囲気下で撹拌した。反応物を、セライトのパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物６０ｍｇを得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５７２．６　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２５】
ステップ１：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキシルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。
標題化合物を、実施例１６２、ステップ５と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６５１．７（Ｍ＋Ｈ）。
【０８２６】
ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（シクロヘキシルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。
標題化合物を、実施例１６２、ステップ６と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，２Ｈ），４．７８－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．４７（ｍ，６Ｈ），１．３５－１．０６（ｍ，５Ｈ），０．９９－０．８２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４９５．４（Ｍ＋Ｈ）。
【０８２７】
実施例１６４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－クロロフェニル）ビニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－１００
【化２３０】



ステップ１：（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－メチル－３－チエニル｝エタノール、（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－メチル－３－チエニル｝エタノール、（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－メチル－３－チエニル｝エタノール、及び（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－２－メチル－３－チエニル｝エタノール。
標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、アルデヒドＩｎｔ－６９を使用して調製した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３９５．０（Ｍ＋Ｈ）。
【０８２８】
ステップ２：ｒａｃ－｛４－［１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチル－２－チエニル｝（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。
標題化合物混合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．１２（ｓ，１Ｈ），８．７

９（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１６（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３９２．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２９】

ステップ３：｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチル－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチル－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

Ｉｎｔ－２６２（２５９ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を丸底フラスコ内で秤量した。その反応容器に、ＴＦＡ（３．７４ｍＬ、４８．６ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を５分間にわたって撹拌した。その混合物をトルエンで希釈し、真空中で濃縮した。残渣をトルエンと共に３回共沸させ、次いで、残渣をｉ－ＰｒＯＨ（５．８ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、｛４－［１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチル－２－チエニル｝（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（１７５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）含有ｉ－ＰｒＯＨ（３ｍＬ）溶液を添加し、反応物を７０℃で２時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に水を添加し、ＥｔＯＡｃ（×４）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～７０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１９４ｍｇ（６８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６４４．６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３０】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

ステップ１の生成物（１８５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．３２ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物２００ｍｇ（９９％）を混合物として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７２３．６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３１】

ステップ５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－クロロフェニル）ビニル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

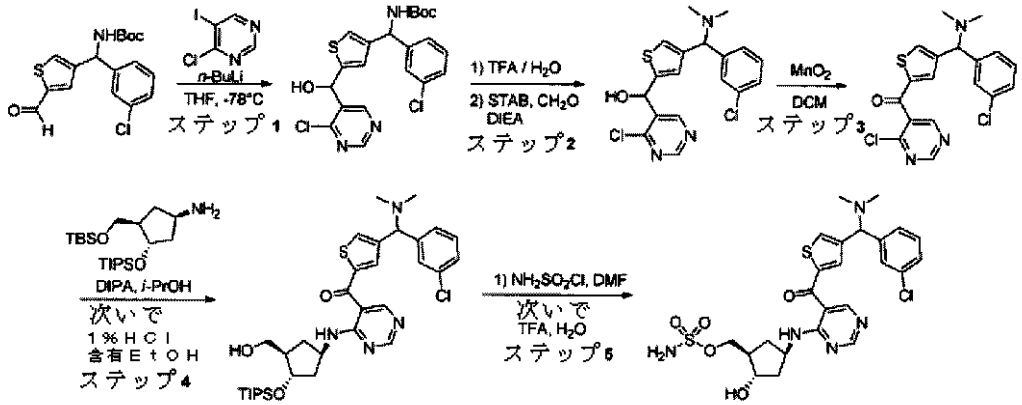
ステップ２の生成物（２００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）含有CH_3CN（２ｍＬ）溶液に、H_3PO_4（２ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を１Ｍ Na_2CO_3の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物９０ｍｇ（６０％）を白色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２

．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８２　（ｓ，　１Ｈ），　５．３８　（ｓ，　１Ｈ），　４．８１　－　４．６９　（ｍ，　１Ｈ），　４．２５　－　４．１３　（ｍ，　３Ｈ），　２．５２　－　２．４５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３４　（ｓ，　３Ｈ），　２．３０　－　２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１９　－　２．０９　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．４５　－　１．３７　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５４９．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３２】

実施例１６５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１５３

【化２３１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）｛５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝メチル］カルバマート、ｔｅｒｔ－ブチル［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）｛５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝メチル］カルバマート、ｔｅｒｔ－ブチル［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）｛５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝メチル］カルバマート、及びｔｅｒｔ－ブチル［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）｛５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝メチル］カルバマート。

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（２９３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液を－７８℃で冷却した。その溶液に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（１．１４ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を１０分間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でｔｅｒｔ－ブチル［（３－クロロフェニル）（５－ホルミル－３－チエニル）メチル］カルバマート（１４３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、生じた混合物を－７８℃で３０分間にわたって撹拌した。反応物を、－７８℃で酢酸（０．２３ｍＬ、４．０６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液を添加することによってクエンチし、その混合物を室温に加温した。その混合物に、水３０ｍｌを添加し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～６０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１３６ｍｇ（７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　７．２２　（ｓ，　１Ｈ），　７．１４　－　７．１０　（ｍ，　１Ｈ），　６．９４　（

ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．２５（ｓ，１Ｈ），５．９６－５．３８（ｍ，２Ｈ），５．２８－５．１４（ｂｒｓ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０８３３】

ステップ２：（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）｛４－［（Ｓ）－（ジメチルアミノ）（フェニル）メチル］－２－チエニル｝メタノール、（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）｛４－［（Ｒ）－（ジメチルアミノ）（フェニル）メチル］－２－チエニル｝メタノール、（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）｛４－［（Ｓ）－（ジメチルアミノ）（フェニル）メチル］－２－チエニル｝メタノール、及び（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）｛４－［（Ｒ）－（ジメチルアミノ）（フェニル）メチル］－２－チエニル｝メタノール。

ステップ１において調製した生成物混合物（７２３ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２４．０ｍＬ、３１１ｍｍｏｌ）及び水（６．００ｍＬ、３３３ｍｍｏｌ）の溶液中に溶解させた。その混合物を３０分間にわたって５０℃で加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ３０ｍＬで希釈し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン１ｍｌを添加して、その溶液を中和した。その溶液に、室温でホルムアルデヒド（１．７３ｍＬ、２３．３ｍｍｏｌ）を、続いて、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２．９６ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を終夜撹拌した。反応混合物を水５０ｍｌに注ぎ入れ、次いで、ＤＣＭ（５０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラム（溶離液は２０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物混合物１６３ｍｇ（２７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．０１（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），６．１１－５．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．１９（ｓ，１Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ）。

【０８３４】

ステップ３：ｒａｃ－｛４－［（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

ステップ２の生成物（１６３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１８．０ｍＬ）溶液に、MnO_2（５３９ｍｇ、６．２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。その混合物に、MnO_2（１８０ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４０℃で２時間にわたって撹拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケークをＤＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物１５２ｍｇ（９４％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．１３（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．１７（ｍ，３Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），２．１６（ｓ，６Ｈ）。

【０８３５】

ステップ４：｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ３の生成物（２０３．５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Ｉｎｔ－２６０（４１６．８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３６ｍＬ、２．０８ｍｍｏｌ）含有ｉ－ＰｒＯＨ（２０．０ｍＬ）溶液に。反応物を６０℃で１

時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、次いで、残渣に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（４０ｍＬ）を添加した。反応物を室温で３０分間にわたって撹拌した。その溶液を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（４０ｍＬ）に注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２８９ｍｇ（８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　９．２５　（ｓ，　１Ｈ），　９．１０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ）。

【０８３６】

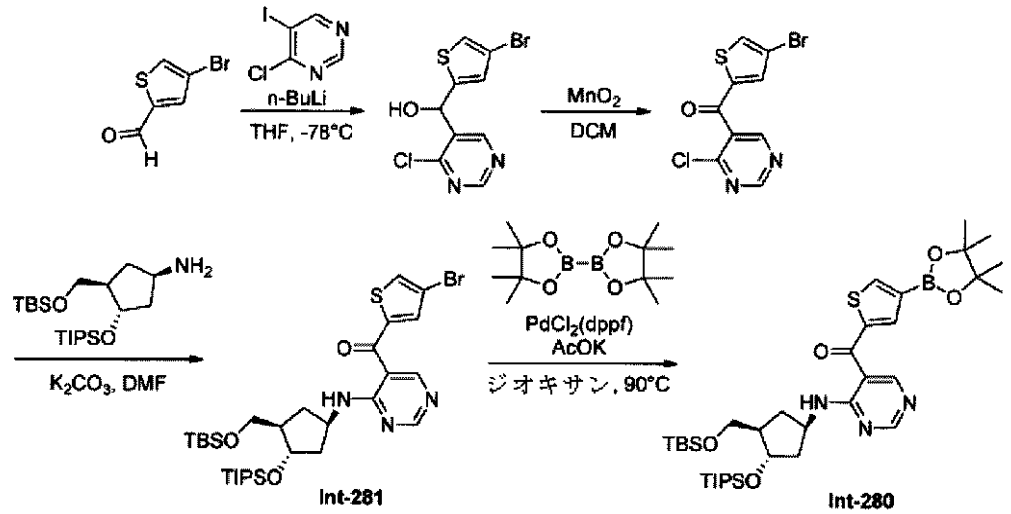
ステップ５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（ジメチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ４の生成物（２７５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（６．０ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（１４７．９ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液に注ぎ入れ、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をＴＦＡ（１６．０ｍＬ、２０８ｍｍｏｌ）及び水（４．０ｍＬ）の溶液中に溶解させた。その混合物を５０℃で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣に、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加し、その混合物に１Ｎ　ＮａＯＨ溶液を添加して、それをｐＨ１２まで塩基化した。濃縮の後に、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％のＭｅＯＨ含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物１６８ｍｇ（７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．６１　（ｓ，　１Ｈ），　８．５２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．６４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１８　（ｄ，　１Ｈ），　４．７８　－　４．６６　（ｍ，　１Ｈ），　４．１７　－　４．０６　（ｍ，　３Ｈ），　２．４８　－　２．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２４　－　２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　（ｓ，　６Ｈ），　２．１２　－　２．０２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　４．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３８　－　１．２７　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５６６．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３７】

実施例１６６：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－チエニル］メタノン。Ｉｎｔ－２８０

【化２３２】



ステップ１：ｒａｃ－（４－ブロモ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　８．９４　（ｓ，　１Ｈ），　７．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９３　（ｓ，　１Ｈ），　６．３１　（ｓ，　１Ｈ），　３．３７　－　２．５１　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）。

【０８３８】

ステップ２：（４－ブロモ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

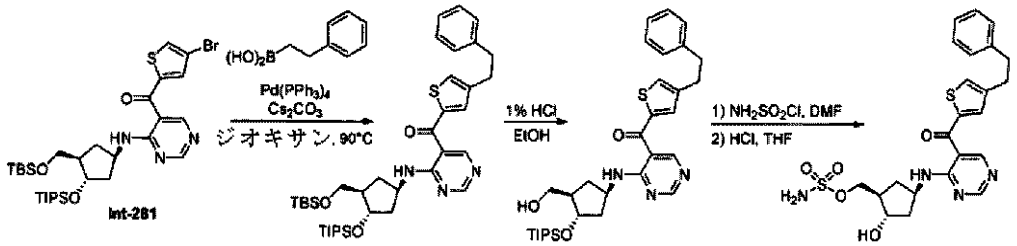
標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　９．２５　（ｓ，　１Ｈ），　９．１０　（ｓ，　１Ｈ），　８．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ）。

【０８３９】

ステップ３：（４－ブロモ－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン　Ｉｎｔ－２８１。

Ｉｎｔ－２６０（４．６６ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、（４－ブロモ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（３．２０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２４時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物６．５８ｇ（９３％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．６３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．２０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７７　－　４．６９　（ｍ，　１Ｈ），　４．２８　－　４．２３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５６　－　３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１　－　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　－　１．９０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．２４　－　１．１８　（ｍ，　１Ｈ），　１．０４　－　０．９７　（ｍ，　２１Ｈ），　０．８３　（ｓ，　９Ｈ

），　０．００　（ｓ，　６Ｈ）。
【０８４０】
ステップ４：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－チエニル］メタノン。
（４－ブロモ－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（１．００ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４９４ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（４４０ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル内で秤量し、そのバイアルに、１，４－ジオキサン（２６．０ｍＬ）を添加した。その混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（６１．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加し、その反応容器をアルゴンでパージした。反応物を５時間にわたって１００℃で加熱した。その混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１１０ｍｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（６５０ｍｇ）、及び酢酸カリウム（５３０ｍｇ）を添加し、生じた混合物を７時間にわたって１００℃で加熱した。室温に冷却した後に、その混合物を水４０ｍｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物４００ｍｇ（３７％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝７１６．５　（Ｍ＋Ｈ）。
【０８４１】
実施例１６７：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－１０８
【化２３３】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］メタノン。
フェネチルボロン酸（１１８ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びＩｎｔ－２８１（０．３５ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、攪拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。その混合物に１，４－ジオキサン（１２．０ｍＬ）、水（０．８０ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（５９７ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を添加し、その反応容器をアルゴンでパージした。その混合物に$Pd(PPh_3)_4$（９０．７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をマイクロ波内で３０分間にわたって１４０℃で加熱した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物６０ｍｇ（１６％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝６９５．４　（Ｍ＋Ｈ）。
【０８４２】
ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（ト

リイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］メタノン（６０．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（２．０ｍＬ）溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（１２．０ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を冷蔵庫内に１４時間にわたって置いた。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物５０ｍｇ（１００％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５８１．３（Ｍ＋Ｈ）

【０８４３】

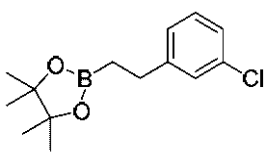
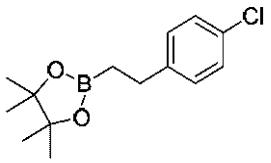
ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（２－フェニルエチル）－２－チエニル］メタノン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルアミン（１４．４ｕＬ、０．１０ｍｍｏｌ）及びクロロスルホンアミド（１９．９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。その混合物に、６Ｍ ＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物２３ｍｇ（５３％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７２ _ ８．４２（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝４２．０，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１４（ｍ，２Ｈ），４．８５－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．３７－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５０３．２（Ｍ＋Ｈ）。

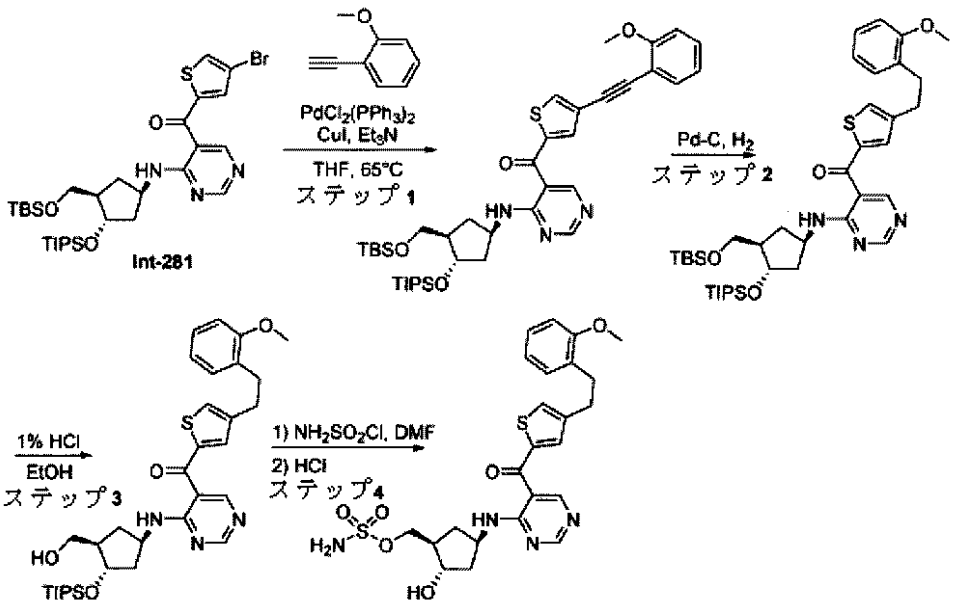
【０８４４】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

【表５５】

ステップ１の試薬	化合物番号
	Ｉ－１４６
	Ｉ－１７８

【０８４５】
実施例１６８：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［２－（２－メトキシフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１８３
【化２３４】



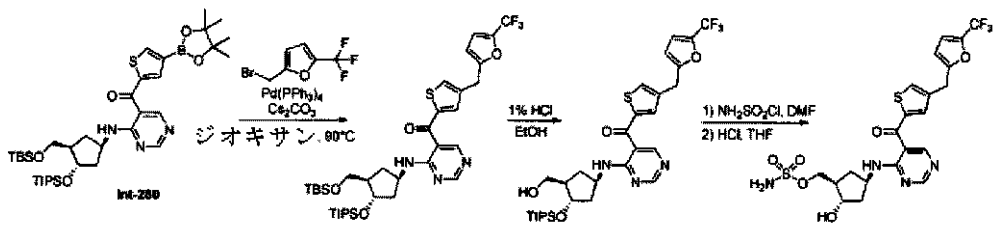
ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（２－メトキシフェニル）エチニル］－２－チエニル｝メタノン。
丸底フラスコに、Ｉｎｔ－２８１（０．９３ｇ、１．４ｍｍｏｌ）、１－エチニル－２－メトキシ－ベンゼン（２０２ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２６．５ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（９７．６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（５．００ｍＬ、３５．９ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（５ｍＬ）を添加した。反応物を６５℃で終夜撹拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物０．２０ｇ（２０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝７２１．３　（Ｍ＋Ｈ）。
【０８４６】
ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［２－（２－メトキシフェニル）エチル］－２－チエニル｝メタノン。
［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［（２－メトキシフェニル）エチニル］－２－チエニル｝メタノン（０．２０ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）の溶液に、１０％パラジウム炭素（１００ｍｇ）を添加した。その混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜撹拌した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗製標題化合物０．１８ｇ（９０％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝７２５．３（Ｍ＋Ｈ）。
【０８４７】
ステップ３：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４

－［２－（２－メトキシフェニル）エチル］－２－チエニル｝メタノン。
［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［２－（２－メトキシフェニル）エチル］－２－チエニル｝メタノン（０．１８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（５．８ｍＬ）溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（２９．６ｍＬ、３．５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を冷蔵庫内で１４時間にわたって放置した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物０．１５ｇ（９９％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６１１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４８】
ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［２－（２－メトキシフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート。
［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］｛４－［２－（２－メトキシフェニル）エチル］－２－チエニル｝メタノン（０．１５ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．０ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルアミン（４１．１ｕＬ、０．３０ｍｍｏｌ）及びクロロスルホンアミド（５６．８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。その混合物に、６Ｍ ＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、反応物を室温で終夜撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物６４ｍｇ（４９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．５９（ｓ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｔｄ，Ｊ＝８．２，１．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｔｄ，Ｊ＝７．４，１．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．９４（ｓ，４ Ｈ），２．６０－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４９】
実施例１６９：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－１１９

【化２３５】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）メタノン。

２－（ブロモメチル）－５－（トリフルオロメチル）フラン（５４．１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＩｎｔ－２８０（１４１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を、撹拌棒を備えたマイクロ波バイアル内で秤量した。１，４－ジオキサン（４．５ｍＬ）、水（０．３０ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２２４ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を添加し、その反応容器をアルゴンでパージした。その混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（３４．１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物をマイクロ波内で３０分間にわたって１２５℃で加熱した。その混合物を、セライトパッドで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物８０ｍｇ（５５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７３９．４（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５０】

ステップ２：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）メタノン（８０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（２．０ｍＬ）溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（１５．０ｍＬ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を冷蔵庫内に１４時間にわたって置いた。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製標題化合物６４ｍｇ（９５％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６２４．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５１】

ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート。

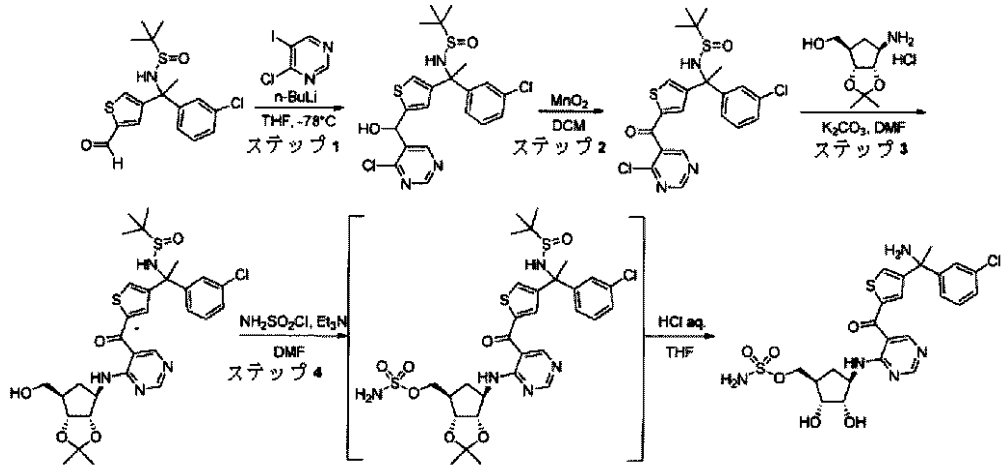
［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛［５－（トリフルオロメチル）－２－フリル］メチル｝－２－チエニル）メタノン（６４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．２４ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルアミン（１７．２ｕＬ、０．１２ｍｍｏｌ）及びクロロスルホンアミド（２３．７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。その混合物に、６Ｍ ＨＣｌ（５ｍＬ）を添加し、生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物１６ｍｇ（２８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄｄ，Ｊ＝３．４，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），２．６２－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３８（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４７．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５２】

実施例１７０：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及

び［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－８

【化２３６】



ステップ１：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド、Ｎ－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド、Ｎ－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド、及びＮ－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　４８２．５　（Ｍ－Ｈ）

【０８５３】

ステップ２：ｒａｃ－Ｎ－［１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　４８２．３　（Ｍ＋Ｈ）

【０８５４】

ステップ３：Ｎ－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（４－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド及びＮ－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１－｛５－［（４－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

ステップ２の生成物（０．３０ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及び［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＳ）－６－アミノ－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］メタノールヒドロクロリド（１６７ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）（この出発物質の合成については、Ｃｌａｉｂｏｒｎｅ，Ｃ．Ｆ．ｅｔ　ａｌ．

ＰＣＴ出願公開ＷＯ２００８／０１９１２４を参照されたい）含有ＤＭＦ（９．４ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（２５８ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で２０時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチした。固体が沈澱し、それを濾過によって収集し、水で洗浄した。残留固体を高真空下で乾燥させ、標題化合物３１５ｍｇを得た。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６３３．７ （Ｍ＋Ｈ）

【０８５５】

ステップ４：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノ－１－（３－クロロフェニル）エチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ３の生成物混合物（０．３０ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（４．０ｍＬ）及びＴＨＦ（４．０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、それに、トリエチルアミン（１．６５ｍＬ、１１．９ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（１．２６ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を－７８℃で８０分間にわたって撹拌した。反応物をＥｔＯＨ（１５ｍＬ）の添加によってクエンチし、その混合物を室温に加温した。その混合物に、３．０ＭのＨＣｌ水（７．８５ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で５時間にわたって撹拌した。反応物を、ｐＨ１０まで３Ｍ ＮａＯＨを添加することによってクエンチした。生じた混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を白色の固体（収量２２０ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．６３ （ｓ， １Ｈ）， ８．３９ （ｄ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９７ （ｓ， １Ｈ）， ７．７７ （ｄ， Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．５６ （ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｓ， ２Ｈ）， ７．４１ － ７．３０ （ｍ， ３Ｈ）， ４．８６ （ｄ， Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７２ （ｔ， Ｊ ＝ ４．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５１ － ４．３９ （ｍ， １Ｈ）， ４．１３ － ４．０２ （ｍ， ２Ｈ）， ４．００ － ３．９３ （ｍ， １Ｈ）， ３．７８ （ｑ， Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．７３ － ３．６７ （ｍ， １Ｈ）， ３．０９ － ２．９８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３１ － ２．２３ （ｍ， １Ｈ）， ２．２３ － ２．１３ （ｍ， １Ｈ）， １．１７ － １．１１ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ５６８．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０８５６】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

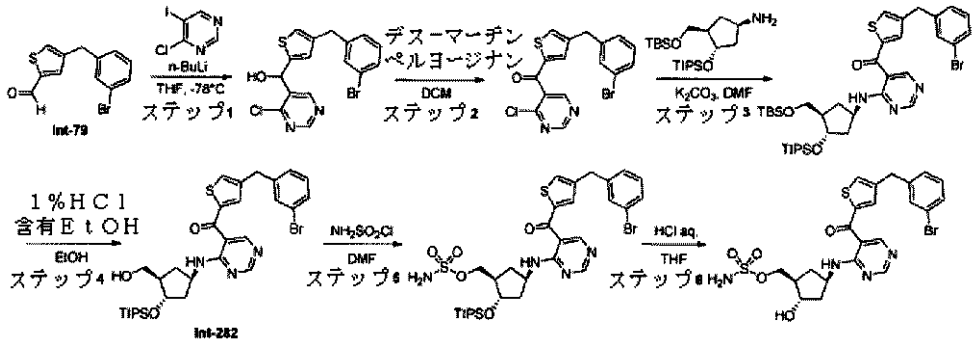
【表５６】

出発物質	化合物番号
Ｉｎｔ－１５８	Ｉ－２７ｂ
Ｉｎｔ－１６０	Ｉ－２７ａ
Ｉｎｔ－９２	Ｉ－２０２

【０８５７】

実施例１７１：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート Ｉ－５９

【化２３７】



ステップ１：ｒａｃ－［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を、実施例１３４、ステップ１と類似の様式で、Ｉｎｔ－７９で開始して調製した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３９６．９（Ｍ＋１）。

【０８５８】

ステップ２：［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

標題化合物を、実施例１３４、ステップ２と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝３９４．９（Ｍ＋１）。

【０８５９】

ステップ３：［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（２４５ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、Ｉｎｔ－２６０（３７５ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）を、続いて、K_2CO_3（２１５ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１３時間にわたって室温で撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に、水（５０ｍＬ）を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４４５ｍｇ（９４％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．５６（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，５．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｓ，２１Ｈ），０．８８（ｓ，９Ｈ），０．０３（ｓ，６Ｈ）。

【０８６０】

ステップ４：［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン　Ｉｎｔ－２８２。

［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（１

５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（８．０ｍＬ）溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（２．０ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を８時間にわたって室温で撹拌し、反応物を飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１１３ｍｇ（８９％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７８ （ｓ，１Ｈ），８．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．６４ （ｓ，１Ｈ），７．４３ － ７．２９ （ｍ，４Ｈ），７．１８ （ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．８６ － ４．７４ （ｍ，１Ｈ），４．３１ （ｑ，Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６ （ｓ，２Ｈ），３．７４ － ３．６３ （ｍ，２Ｈ），２．４９ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．３，８．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．２５ － ２．１２ （ｍ，２Ｈ），１．８４ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．４，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），１．７４ （ｔ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．３６ － １．２３ （ｍ，２Ｈ），１．０６ （ｓ，２１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６４６．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０８６１】

ステップ５：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（１１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．０ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（３９．４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。反応物を０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１％～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１０１ｍｇ（７８％）を薄黄色の粘着性の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７９ （ｓ，１Ｈ），８．７２ － ８．５９ （ｍ，２Ｈ），７．４５ － ７．３０ （ｍ，４Ｈ），７．１９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．１５ （ｓ，２Ｈ），４．８８ － ４．７５ （ｍ，１Ｈ），４．３４ （ｑ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．９６ （ｓ，２Ｈ），２．６７ － ２．５３ （ｍ，１Ｈ），２．４３ － ２．３０ （ｍ，１Ｈ），２．２２ － ２．１１ （ｍ，１Ｈ），１．９０ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．１，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．４６ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．２，６．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．０５ （ｓ，２１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ７２５．１ （Ｍ＋Ｈ）

【０８６２】

ステップ６ ｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－ブロモベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート（９５．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液に、室温で４．０ＭのＨＣｌ（２．００ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（

６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物６６ｍｇ（８７％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．６８ （ｓ， １Ｈ）， ８．６４ （ｓ， １Ｈ）， ８．２６ （ｄ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８２ （ｓ， １Ｈ）， ７．７０ （ｓ， １Ｈ）， ７．５１ （ｓ， １Ｈ）， ７．４８ － ７．３５ （ｍ， ３Ｈ）， ７．３５ － ７．２０ （ｍ， ２Ｈ）， ４．８８ （ｄ， Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７７ － ４．６２ （ｍ， １Ｈ）， ４．０９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．６， ６．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０４ － ３．８７ （ｍ， ４Ｈ）， ２．３１ （ｄｔ， Ｊ ＝ １３．６， ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．１７ － ２．０５ （ｍ， １Ｈ）， ２．０１ － １．９０ （ｍ， １Ｈ）， １．８２ － １．７０ （ｍ， １Ｈ）， １．３３ － １．２０ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ５６９．１ （Ｍ＋Ｈ）。

【０８６３】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

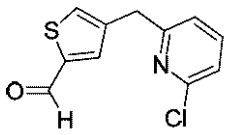
ステップ２：酸化剤は、Ａ：MnO_2、Ｂ：デス－マーチンペルヨージナンであった。

ステップ３：塩基及び溶媒は、Ａ：K_2CO_3／ＤＭＦ、Ｂ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／ｉ－ＰｒＯＨであった。

ステップ５：反応を、Ａ：トリエチルアミンを用いずに、Ｂ：トリエチルアミンを用いて実行した。

ステップ６：脱シリル化剤／溶媒は、Ａ：ＨＣｌ／ＴＨＦ、Ｂ：ＴＢＡＦ／ＴＨＦ、Ｃ：ＴＦＡ／水、Ｄ：H_3PO_4／CH_3CNであった

【表５７－１】

出発物質	反応条件	化合物番号
Ｉｎｔ－９０	ステップ２：Ａ ステップ３：Ａ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１９
	ステップ２：Ａ ステップ３：Ａ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－７１
Ｉｎｔ－１０４	ステップ２：Ａ ステップ３：Ａ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－５３
Ｉｎｔ－１０９	ステップ２：Ａ ステップ３：Ａ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－４６
Ｉｎｔ－７８	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－４３
Ｉｎｔ－１１４	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ｄ	Ｉ－６２

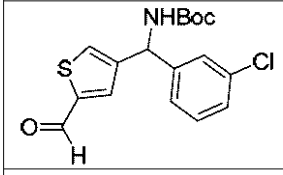
【表５７－２】

Ｉｎｔ－２３４	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｄ	Ｉ－３３５
Ｉｎｔ－５９	ステップ２：Ｂ ステップ３：Ａ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－８２
Ｉｎｔ－９８	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－８８
Ｉｎｔ－９９	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－９７
Ｉｎｔ－１００	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１６５
Ｉｎｔ－１０１	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１５７
Ｉｎｔ－１０５	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１４０
Ｉｎｔ－１０６	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１１８
Ｉｎｔ－１０７	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１０７
Ｉｎｔ－１０８	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ	Ｉ－１１２

【表５７－３】

	ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	
Ｉｎｔ－１１３	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１７９
Ｉｎｔ－１１７	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－１３５
Ｉｎｔ－６７	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－９６
Ｉｎｔ－９７	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－７７
Ｉｎｔ－８１	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｂ	Ｉ－１０６
Ｉｎｔ－８２	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｂ	Ｉ－１１７
Ｉｎｔ－６９	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｂ	Ｉ－５
Ｉｎｔ－８４	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｃ	Ｉ－５１
Ｉｎｔ－８８	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｃ	Ｉ－１７

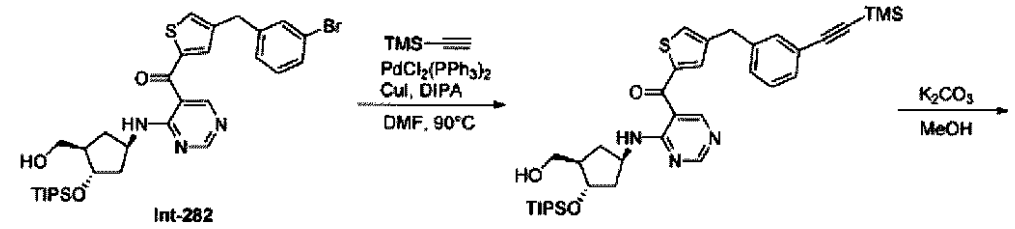
【表５７－４】

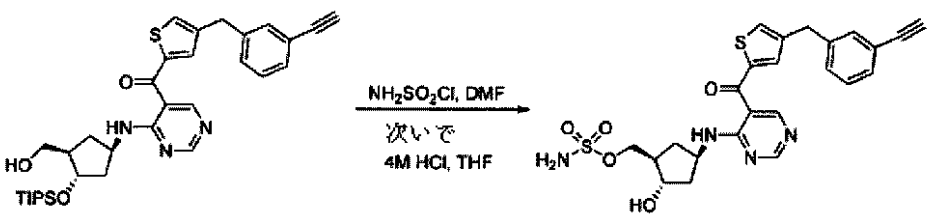
Ｉｎｔ－９１	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｃ	Ｉ－４
	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｃ	Ｉ－３６
Ｉｎｔ－１６１	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ｃ	Ｉ－４７
Ｉｎｔ－６０	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ａ	Ｉ－７２
Ｉｎｔ－６１	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ａ ステップ６：Ａ	Ｉ－３３
Ｉｎｔ－６４	ステップ２：Ａ ステップ３：Ｂ ステップ５：Ｂ ステップ６：Ａ	Ｉ－５７

【０８６４】

実施例１７２：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－エチニルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。Ｉ－７０

【化２３８】





ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛３－［（トリメチルシリル）エチニル］ベンジル｝－２－チエニル）メタノン。

マイクロ波反応管に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１０．３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２．８１ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、及びＰＰｈ$_3$（１５．５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を装入した。その混合物に、Ｉｎｔ－２８２（１９０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液を、続いて、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミン（１．００ｍＬ、７．１４ｍｍｏｌ）を添加し、その反応容器を、アルゴン下、キャップで密閉した。その混合物に、シリンジを介して（トリメチルシリル）アセチレン（６２．５ｕＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９０℃で１時間にわたって加熱した。反応物はＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）を含む分液漏斗に移した。その溶液を０．５Ｎ　ＨＣｌで、続いて、ブラインで洗浄し、次いで、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１６２ｍｇ（７９％）を薄黄色の非晶質固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　６６２．４　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６５】

ステップ２：［４－（３－エチニルベンジル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］（４－｛３－［（トリメチルシリル）エチニル］ベンジル｝－２－チエニル）メタノン（１５５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）含有ＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６４．７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２時間にわたって室温で撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。その混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物９１ｍｇ（８０％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　８．７１　－　８．５９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．２７　（ｍ，　５Ｈ），　７．１８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．８６　－　４．７３　（ｍ，　１Ｈ），　４．３６　－　４．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　－　３．６３　（ｍ，　２Ｈ），　３．０６　（ｓ，　１Ｈ），　２．５５　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５　－　２．１２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８４　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．５，　６．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．３６　－　１．２３　（ｍ，　１Ｈ），　１．０７　（ｓ，　２１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５９０．３　（Ｍ＋Ｈ）

【０８６６】

ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３－エチニルベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

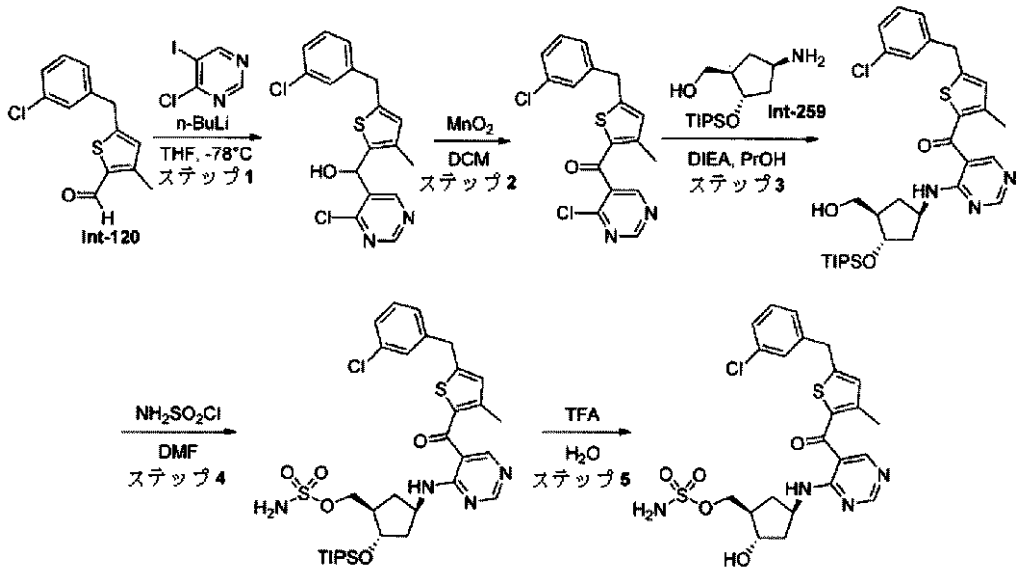
［４－（３－エチニルベンジル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（９０．０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．０ｍＬ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（３５．２ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を高真空下で短時間、乾燥させた。残渣をＴＨＦ（２．０ｍＬ）で希釈し、その溶液に、室温で４．０ＭのＨＣｌ水（２．００ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間にわたって４０℃で撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過

し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物６８ｍｇ（８７％）をオフホワイト色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．６４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．３２　（ｓ，　３Ｈ），　４．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．７７　－　４．６３　（ｍ，　１Ｈ），　４．１６　（ｓ，　１Ｈ），　４．０８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．７，　６．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０３　－　３．８９　（ｍ，　３Ｈ），　３．２９　（ｓ，　１Ｈ），　２．３７　－　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１７　－　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．８９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．３２　－　１．２０　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５１３．２　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６７】

実施例１７３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－２３３

【化２３９】



ステップ１：ｒａｃ－［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（１．０６ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（６０．０ｍＬ）溶液に、－７８℃、アルゴン雰囲気下で２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（３．９２ｍＬ、９．８１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１５分間にわたって撹拌した。その混合物に、－７８℃でＩｎｔ－１２０（１．００ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０．０ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）中の溶液として添加し、反応物を－７８℃で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を、ＡｃＯＨ（０．６０ｇ、９．９７ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液の添加によってクエンチし、その溶液を室温に加温した。水を添加し、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．１４ｇ（７８％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３６６．９　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６８】

ステップ２：［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール（２４３ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に、MnO_2（５７８ｍｇ、６．６５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１９時間にわたって室温で撹拌した。反応物を、セライトパッドで濾過し、残留固体を、ＤＣＭで複数回洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１８２ｍｇ（７５％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．１３　（ｓ，　１Ｈ），　８．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．２８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１９　－　７．１３　（ｍ，　１Ｈ），　６．８４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１４　（ｓ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ）。

【０８６９】

ステップ３：［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メタノール（Ｉｎｔ－２５９、４６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）含有ｉ－ＰｒＯＨ（８．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ）を、続いて、［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（７１．５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～６０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３６．１ｍｇ（３７％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　６１４．３　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８７０】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。

［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（５１．１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（８．０ｍＬ）溶液に、０℃でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５８ｕＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（１９．２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は１０％～６０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物３８．７ｍｇ（６７％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　６９３．３　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８７１】

ステップ５：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－３－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メチルスルファマート（４８．１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（７．２０ｍＬ、９３．４ｍｍｏｌ）及び水（０．８０ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）の溶液中に溶解させた。反応物を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（５ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．５ｍＬ）で希釈した。その混合物を真空中で濃縮した後に、残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、その混合物を水（×２）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物２８．３ｍｇ（７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭ

Ｒ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），５．７５－５．５８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．８１－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．２４（ｍ，６Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３７．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８７２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ３：塩基／溶媒は、Ａ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／ｉ－ＰｒＯＨ、Ｂ：K_2CO_3／ＤＭＦ、Ｃ：トリエチルアミン／ＤＭＦであった。

ステップ４：反応を、Ａ：トリエチルアミンを用いずに、Ｂ：トリエチルアミンを用いて実行した。

ステップ５：脱シリル化剤／溶媒は、Ａ：ＨＣｌ／ＴＨＦ、Ｂ：ＴＢＡＦ／ＴＨＦ、Ｃ：ＴＦＡ／水、Ｄ：H_3PO_4／CH_3CN、Ｅ：ＴＡＳ－Ｆ／ＤＭＦであった。

【表５８－１】

出発物質	反応条件	化合物番号
Ｉｎｔ－９５	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－４４
Ｉｎｔ－９６	ステップ３：Ａ	Ｉ－３５

【表５８－２】

	ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	
Ｉｎｔ－９５	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－７
Ｉｎｔ－７４	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１３
Ｉｎｔ－１３７	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２２
Ｉｎｔ－１３８	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２５
Ｉｎｔ－１３９	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１８
Ｉｎｔ－１５７	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－６
Ｉｎｔ－１４０	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１５１
Ｉｎｔ－１１８	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－１１
Ｉｎｔ－７０	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－５４
Ｉｎｔ－７５	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２１
Ｉｎｔ－１２９	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－１７４
Ｉｎｔ－１２６	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－１９５

【表５８－３】

Ｉｎｔ－１３１	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｃ	Ｉ－２
Ｉｎｔ－１３３	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－１０３
Ｉｎｔ－１１１	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－１１０
Ｉｎｔ－１１２	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－４１
Ｉｎｔ－１４５	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－１５４
Ｉｎｔ－１３４	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－９０
Ｉｎｔ－５７	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１２７
Ｉｎｔ－５８	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－９３
Ｉｎｔ－６６	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１３９
Ｉｎｔ－２６６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２３０
Ｉｎｔ－１３６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１５
Ｉｎｔ－１５８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－１２
Ｉｎｔ－８６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ	Ｉ－５２

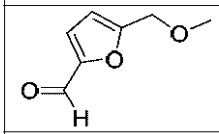
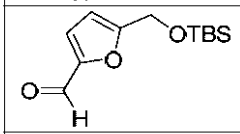
【表５８－４】

	ステップ５：Ａ	
Ｉｎｔ－８７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１１１
Ｉｎｔ－１２４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－４５
Ｉｎｔ－８０	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－６０
Ｉｎｔ－８３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－８９
Ｉｎｔ－１０２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１２３
Ｉｎｔ－１２１	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３８
Ｉｎｔ－１２３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２２７
Ｉｎｔ－１２８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１７２
Ｉｎｔ－１４４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２０９
Ｉｎｔ－１５４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２３８
Ｉｎｔ－１５５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１６６
Ｉｎｔ－２３５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３４９
Ｉｎｔ－１４７	ステップ３：Ｂ	Ｉ－３２

【表５８－５】

	ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｂ	
Ｉｎｔ－１４６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｂ	Ｉ－１２１
Ｉｎｔ－１２５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－６７
Ｉｎｔ－１５６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－１１６
Ｉｎｔ－１５０	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２０ａ
Ｉｎｔ－１５２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２０ｂ
Ｉｎｔ－９２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｅ	Ｉ－２３５
Ｉｎｔ－９３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｅ	Ｉ－１５２
Ｉｎｔ－１１９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｅ	Ｉ－５０
Ｉｎｔ－５４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２２０
Ｉｎｔ－１６９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－３４
Ｉｎｔ－５６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－３０
Ｉｎｔ－５５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－４２

【表５８－６】

Ｉｎｔ－５３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－５８
Ｉｎｔ－６２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－７９
	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２１２
	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２０６
Ｉｎｔ－２２０	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｂ	Ｉｎｔ－２８３
Ｉｎｔ－１６６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：	Ｉ－２５４
Ｉｎｔ－２０３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３３３
Ｉｎｔ－２０２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３３２
Ｉｎｔ－１６４	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２５６
Ｉｎｔ－１９０	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２８５
Ｉｎｔ－２２２	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２８０
Ｉｎｔ－１６７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２９６
Ｉｎｔ－１６８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ	Ｉ－３０９

【表５８－７】

	ステップ５：Ａ	
Ｉｎｔ－１６９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２７５
Ｉｎｔ－１９３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２６９
Ｉｎｔ－２３０	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２８１
Ｉｎｔ－２３２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２９１
Ｉｎｔ－２２１	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２７０
Ｉｎｔ－２３４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－３３５
Ｉｎｔ－１７０	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３０１
Ｉｎｔ－１７１	ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２６１
Ｉｎｔ－１９４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２８７
Ｉｎｔ－１７３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３０５
Ｉｎｔ－１８６	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２６６
Ｉｎｔ－１９５	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２９３
Ｉｎｔ－２３６	ステップ３：Ｂ	Ｉ－２９８

【表５８－８】

	ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｅ	
Ｉｎｔ－１７８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３４１
Ｉｎｔ－２３３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－３３９
Ｉｎｔ－１７２	ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２５７
Ｉｎｔ－２３７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－３１７
Ｉｎｔ－１７４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－３１４
Ｉｎｔ－１８７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２８６
Ｉｎｔ－２４４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－３１６
Ｉｎｔ－１７５	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３２０
Ｉｎｔ－１９６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－３３１
Ｉｎｔ－１８３	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２９４
Ｉｎｔ－２２５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－２７７
Ｉｎｔ－１９７	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３１０

【表５８－９】

Ｉｎｔ－１８０	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３０３
Ｉｎｔ－１７６	ステップ３：Ａ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－２８２
Ｉｎｔ－２０１	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－３２３
Ｉｎｔ－１８８	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２７６
Ｉｎｔ－１９８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２８９
Ｉｎｔ－２２６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－３２９
Ｉｎｔ－１７７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３３７
Ｉｎｔ－１９１	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－２６８
Ｉｎｔ－１７８	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２５８
Ｉｎｔ－１８９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２９７
Ｉｎｔ－１９９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｂ	Ｉ－２８８
Ｉｎｔ－１８５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－２６０
Ｉｎｔ－１７９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ	Ｉ－３１５

【表５８－１０】

	ステップ５：Ａ	
Ｉｎｔ－２２８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－３４７
Ｉｎｔ－２２９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ａ	Ｉ－３４６
Ｉｎｔ－２４５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－３４４
Ｉｎｔ－２１５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ ステップ５：Ｅ	Ｉ－３０４
Ｉｎｔ－２５１	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１７５
Ｉｎｔ－２５３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ａ	Ｉ－１８９
Ｉｎｔ－２５４	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－１４３
Ｉｎｔ－２５５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－１４５
Ｉｎｔ－２５６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－１３７
Ｉｎｔ－２５７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－１８１
Ｉｎｔ－２５８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｄ	Ｉ－２０３
Ｉｎｔ－１９２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ ステップ５：Ｃ	Ｉ－３４２
Ｉｎｔ－２２３	ステップ３：Ｂ	Ｉ－３２４

【表５８－１１】

	ステップ４：A ステップ５：B	
Ｉｎｔ－２２７	ステップ３：B ステップ４：A ステップ５：B	Ｉ－３１３
Ｉｎｔ－２３９	ステップ３：A ステップ４：A ステップ５：B	Ｉ－３１８
Ｉｎｔ－２４０	ステップ３：A ステップ４：A ステップ５：B	Ｉ－３２１
Ｉｎｔ－２５０	ステップ３：B ステップ４：A ステップ５：A	Ｉ－３５５
Ｉｎｔ－２４６	ステップ３：B ステップ４：A ステップ５：A	Ｉ－３５１
Ｉｎｔ－２４８	ステップ３：B ステップ４：A ステップ５：A	Ｉ－３５３
Ｉｎｔ－１８４	ステップ３：A ステップ４：B ステップ５：A	Ｉ－２９０ａ ＊＊
Ｉｎｔ－１８４	ステップ３：A ステップ４：B ステップ５：A	Ｉ－２９０ｂ ＊＊
Ｉｎｔ－２３８	ステップ３：B ステップ４：A ステップ５：A	Ｉ－３００ａ
Ｉｎｔ－２３８	ステップ３：B ステップ４：A ステップ５：A	Ｉ－３００ｂ

＊＊ジアステレオマーを、ステップ３においてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって、実施例１３３、ステップ６と類似の様式で分割した。

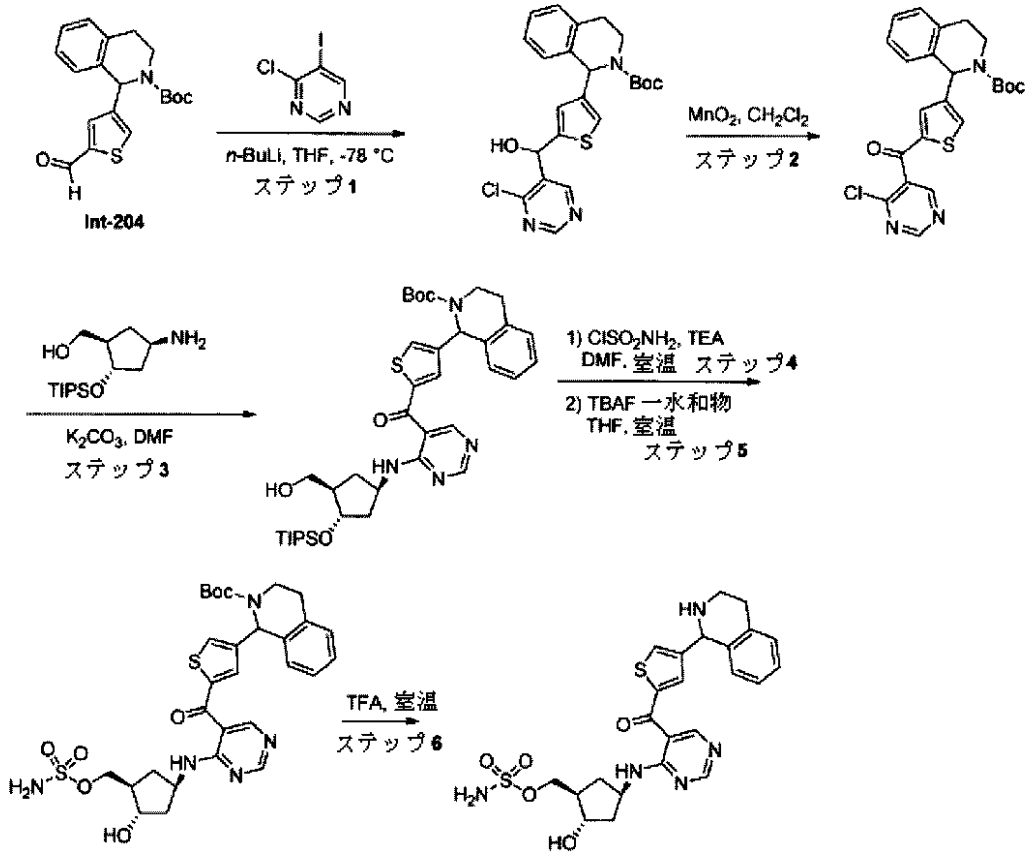
【０８７３】

実施例１７４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２８３

【化２４０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル１－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、Ｉｎｔ－２０４から開始して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０５ （ｓ，１Ｈ），８．９６ （ｓ，１Ｈ），７．２６ － ７．１７ （ｍ，３Ｈ），７．１２ （ｓ，１Ｈ），７．０２ （ｓ，１Ｈ），６．７８ （ｓ，１Ｈ），６．４０ － ６．１０ （ｍ，２Ｈ），３．１０ （ｓ，１Ｈ），２．９７ （ｓ，１Ｈ），２．８９ － ２．６９ （ｍ，２Ｈ），１．５０ （ｓ，９Ｈ）。

【０８７４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル１－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．１３ （ｓ，１Ｈ），８．７６ （ｓ，１Ｈ），７．４６ （ｓ，１Ｈ），７．３９ （ｓ，１Ｈ），７．２８ － ７．２１ （ｍ，３Ｈ），７．１１ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．３６ （ｓ，１Ｈ），３．１２ （ｓ，１Ｈ），３．０６ － ２．９１ （ｍ，１Ｈ），２．７６ （ｄ，Ｊ ＝ １６．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．４７ （ｓ，９Ｈ）。

【０８７５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ）－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキ

ノリン－２－カルボキシラート及びｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ９と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７０８．１（Ｍ＋Ｈ）

【０８７６】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ）－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（スルファモイルオキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート及びｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（スルファモイルオキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

標題化合物を実施例１３４、ステップ４と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７８７．１（Ｍ＋Ｈ）

【０８７７】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ）－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート及びｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

ステップ４からの生成物混合物（３９１．５７ｍｇ、０．４９８１２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（７．７３ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ水和物（２７８．４ｍｇ、０．９９６２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（７．７３ｍＬ、９５．３ｍｍｏｌ）溶液を添加し、その混合物を３時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～９０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離）によって精製して、標題化合物混合物２４５ｍｇを薄黄色の非晶質固体として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６３０．９（Ｍ＋Ｈ）

【０８７８】

ステップ６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ５の生成物混合物（２４５．０ｍｇ、０．３８９０ｍｍｏｌ）を含有するフラスコに、ＴＦＡ（３．０８ｍＬ、３９．９ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で１５分間にわたって撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣に、少量の飽和$NaHCO_3$を添加した。生じた混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５０％ＤＣＭを含む混合溶液（（２％ＮＨ４ＯＨ：５％ＭｅＯＨ：４３％CH_3CNの５０％ＤＣＭ）で３分間、次いで、１００％混合溶液（２％ＮＨ４ＯＨ：５％ＭｅＯＨ：４３％CH_3CNの５０％ＤＣＭ）へと勾配させて溶離）によって精製して、標題化合物混合物１９６ｍｇを薄黄色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．１９（

ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１７－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１１（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，１Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　５３０．４

【０８７９】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ３：塩基／溶媒は、Ａ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン／ｉ－ＰｒＯＨ、Ｂ：K_2CO_3／ＤＭＦ、Ｃ：トリエチルアミン／ＤＭＦであった。

ステップ４：反応を、Ａ：トリエチルアミンを用いずに、Ｂ：トリエチルアミンを用いて実行した。

最終脱保護条件は、Ａ：上記ステップ５及び６と類似するもの、Ｂ：ステップ５と類似するもの、Ｃ：ステップ５と類似する、脱保護剤及び溶媒としてＴＦＡ／水を使用するもの、Ｄ：ステップ５と類似する、脱保護剤及び溶媒としてH_3PO_4／CH_3CNを使用するもの、Ｅ：ステップ５と類似する、脱保護剤及び溶媒としてＨＣｌ／ＭｅＯＨを使用するものであった。条件Ｂ、Ｃ、Ｄ、またはＥを使用する場合、ステップ６は行わなかった。

【表５９－１】

出発物質	ステップ３、４、及び最終脱保護（Ｄｅｐｒｏｔ．）のための反応条件	化合物番号
Ｉｎｔ－２０５	ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉｎｔ－２８４
Ｉｎｔ－２３５	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉ－３４９
Ｉｎｔ－２１２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－２７４
Ｉｎｔ－２１３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－２７９
Ｉｎｔ－２１６	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉ－３２２
Ｉｎｔ－２０６	ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉ－２６３ａ**
Ｉｎｔ－２０６	ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉ－２６３ｂ**
Ｉｎｔ－２４１	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉ－３０７
Ｉｎｔ－２１１	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－３１９
Ｉｎｔ－２０７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ｂ	Ｉ－２９９

【表５９－２】

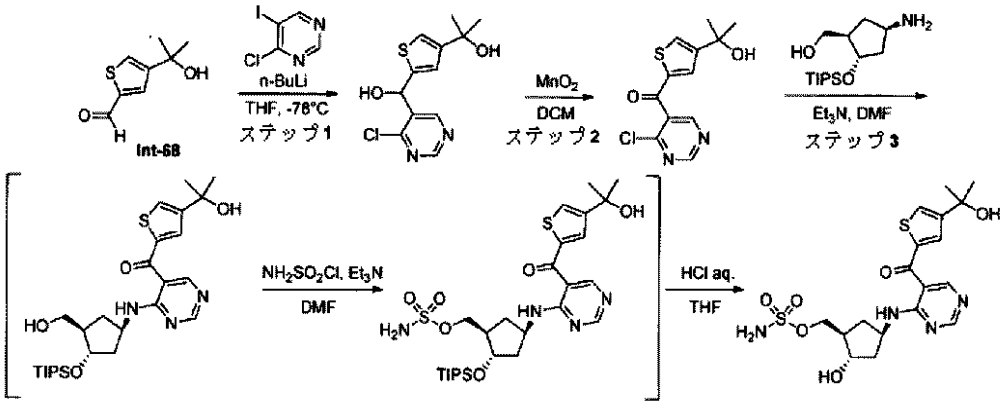
	Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	
Ｉｎｔ－２１７	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－２６２
Ｉｎｔ－２０８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－２５５ａ**
Ｉｎｔ－２０８	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－２５５ｂ**
Ｉｎｔ－２１９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｂ	Ｉ－２８４ａ**
Ｉｎｔ－２１９	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｂ	Ｉ－２８４ｂ**
Ｉｎｔ－２４３	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－２５３
Ｉｎｔ－２４２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉ－３１１ａ**
Ｉｎｔ－２４２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉ－３１１ｂ**
Ｉｎｔ－２０９	ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｅ	Ｉｎｔ－２８５
Ｉｎｔ－２１０	ステップ３：Ａ ステップ４：Ｂ Ｄｅｐｒｏｔ：Ａ	Ｉ－２５１
Ｉｎｔ－２１２	ステップ３：Ｂ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｂ	Ｉ－３３４
Ｉｎｔ－２０８	ステップ３：Ｃ ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｂ	Ｉ－３３６
Ｉｎｔ－２１４	ステップ３：Ｂ	Ｉ－２６５

【表５９－３】

	ステップ４：Ａ Ｄｅｐｒｏｔ：Ｂ	

＊＊ジアステレオマーを、ステップ３においてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって、実施例１３３、ステップ６と類似の様式で分割した。

【０８８０】
実施例１７５：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－２４０
【化２４１】



ステップ１：ｒａｃ－２－｛５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝プロパン－２－オール。
標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、Ｉｎｔ－６８から開始して調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２８５．３　（Ｍ＋Ｈ）。
【０８８１】
ステップ２：（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］メタノン。
標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２８３．３　（Ｍ＋Ｈ）。
【０８８２】
ステップ３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート。
丸底フラスコに、Ｉｎｔ－２５９（１１５ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、（４－クロロピリミジン－５－イル）［４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－チエニル］メタノン（９４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）、及びトリエチルアミン（９２．７ｕＬ、０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で５時間にわたって撹拌した。その混合物に、クロロスルホンアミド（５７．６ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間にわたって室温で撹拌した。次いで、その混合物に３Ｍ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加し、生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物８９ｍｇ（５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．７７　（ｓ，　１Ｈ），　８．６１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７７　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｓ，　１Ｈ），　４．８６　－　４．７４　（ｍ，　１Ｈ），　４．３１　－　４．０８　（ｍ，　３Ｈ），　２．６１　－　２．４５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　－　２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．８４　（ｍ，　１Ｈ），　１．５７　（ｓ，　６Ｈ），　１．４７　－　１．３５　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝４５７．３　（Ｍ＋Ｈ）。
【０８８３】
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。

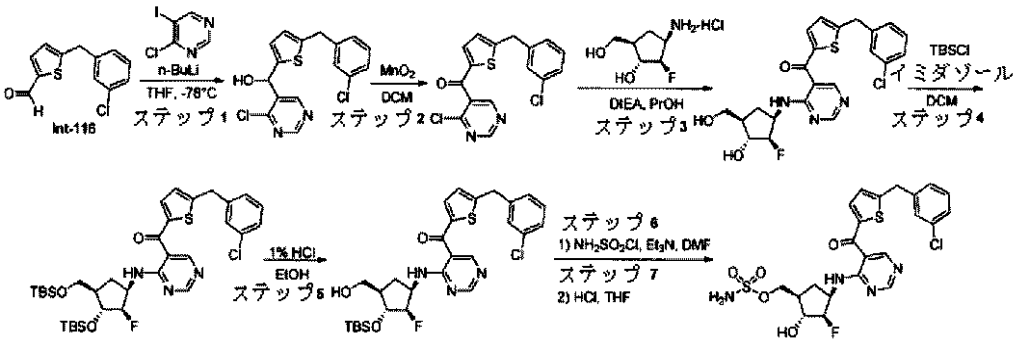
【表６０】

出発物質	化合物番号
Ｉｎｔ－１３２	Ｉ－１３６
Ｉｎｔ－１２６	Ｉ－１４２

【０８８４】

実施例１７６：｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－２０５

【化２４２】



ステップ１：ｒａｃ－［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、アルデヒドＩｎｔ－１１６で開始して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　８．９６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．２５　（ｍ，　３Ｈ），　７．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７６　（ｑ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．６４　（ｄ，　Ｊ　＝　４．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．０６　（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ）。

【０８８５】

ステップ２：［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

標題化合物を、例示的な実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３４９．２　（Ｍ＋Ｈ）。

【０８８６】

ステップ３：［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン

（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－２－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノールヒドロクロリド（１４６ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）（合成については、Ｂｉｇｇａｄｉｋｅ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１９８８，３，５４９～５５４、Ｂｏｒｔｈｗｉｃｋ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９０，３３，１７９～１８６を参照されたい）含有ｉ－ＰｒＯＨ（７．９ｍＬ）溶液に、［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（１８３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０３ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１９時間にわたって撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯカラムクロ

マトグラフィー（溶離液は０％～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１９５ｍｇ（８１％）を薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４６２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８８７】

ステップ４：（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フルオロシクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノン

［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン（１９５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液に、ＴＢＳＣｌ（１９１ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）及び１Ｈ－イミダゾール（１１４ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間にわたって撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１９０ｍｇ（６５％）を透明な油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝３．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝３．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．２９（ｍ，１Ｈ），０．７９（ｓ，９Ｈ），０．７６（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ），－０．０６（ｄ，Ｊ＝２．８ Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６９０．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８８８】

ステップ５：（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノン。

（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－２－フルオロシクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノン（０．１９ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＨ（１３．０ｍＬ）の０℃冷却溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（１１．４ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を冷蔵庫内に２４時間にわたって置き、次いで、飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物７８ｍｇ（４９％）を透明な油として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７６．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８８９】

ステップ４：｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－［（５－｛［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－２－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリ

ミジン－５－イル）［５－（３－クロロベンジル）－２－チエニル］メタノン（７８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．１ｍＬ）溶液に、クロロスルホンアミド（４７ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９４．５ｕＬ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間にわたって撹拌し、続いて、ＨＣｌの３．０Ｍ溶液（１．７１ｍＬ、５．１４ｍｍｏｌ）を添加した。生じた混合物を室温で１時間にわたって撹拌し、次いで、飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物２０ｍｇ（２７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．７８ （ｓ， １Ｈ）， ８．７０ （ｓ， １Ｈ）， ８．４５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６７ （ｄ， Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ７．４５ － ７．４２ （ｍ， １Ｈ）， ７．４１ － ７．３０ （ｍ， ３Ｈ）， ７．１２ （ｄ， Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．６０ － ５．４８ （ｍ， １Ｈ）， ４．７９ － ４．６７ （ｍ， １Ｈ）， ４．２９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１５ － ３．９８ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９７ － ３．８７ （ｍ， １Ｈ）， ２．４７ － ２．４２ （ｍ， １Ｈ）， ２．３７ － ２．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２２ － ２．０８ （ｍ， １Ｈ）， １．５５ － １．４２ （ｍ， １Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ ＝ ５４１．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０８９０】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。記載の反応ステップにおいて、次の代替条件を使用した。

ステップ６：反応を、Ａ：トリエチルアミンを用いて、Ｂ：トリエチルアミンを用いずに実行した。

ステップ７：脱シリル化剤／溶媒は、Ａ：H_3PO_4／CH_3CN、Ｂ：ＴＢＡＦ／ＴＨＦ、Ｃ：ＨＣｌ／ＴＨＦであった。

【表６１】

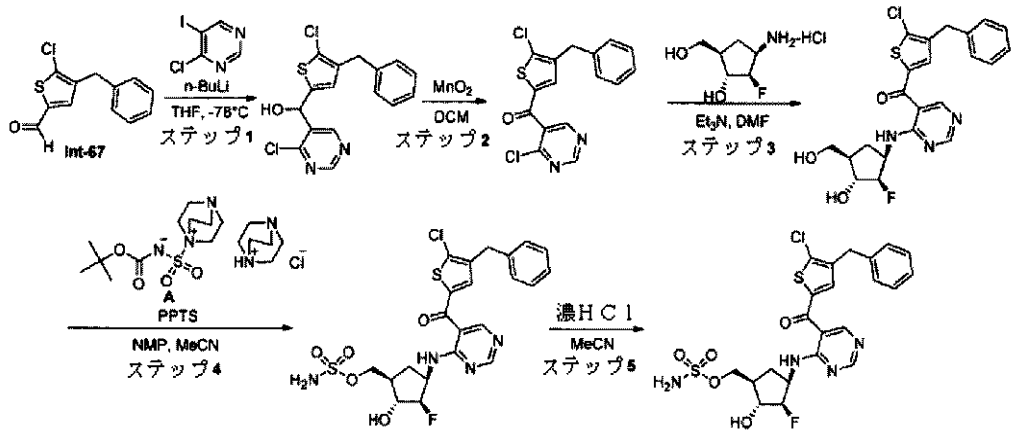
出発物質	反応条件	化合物番号
Ｉｎｔ－１１４	ステップ６：Ａ ステップ７：Ａ	Ｉ－９９
Ｉｎｔ－６１	ステップ６：Ｂ ステップ７：Ｂ	Ｉ－７５
Ｉｎｔ－６３	ステップ６：Ｂ ステップ７：Ｂ	Ｉ－６４
Ｉｎｔ－１７６	ステップ６：Ｂ ステップ７：Ｃ	Ｉ－２６４
Ｉｎｔ－１６４	ステップ６：Ｂ ステップ７：Ｃ	Ｉ－２７１ａ
Ｉｎｔ－１７２	ステップ６：Ｂ ステップ７：Ｃ	Ｉ－２６４ａ**
Ｉｎｔ－１７２	ステップ６：Ｂ ステップ７：Ｃ	Ｉ－２６４ｂ**

＊＊ジアステレオマーを、ステップ３においてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって、実施例１３３、ステップ６と類似の様式で分割した。

【０８９１】

実施例１７７：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２

－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１６２
【化２４３】



ステップ１：ｒａｃ－（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール
　標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、アルデヒドＩｎｔ－６７で開始して調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３５２．９　（Ｍ＋Ｈ）
【０８９２】
ステップ２：（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン
　標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３５０．８　（Ｍ＋Ｈ）
【０８９３】
ステップ３：（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン。
　（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（０．１１ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－２－フルオロ－５－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノールヒドロクロリド（７０．２ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）（合成については、Ｂｉｇｇａｄｉｋｅ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１９８８，３，５４９～５５４、Ｂｏｒｔｈｗｉｃｋ，Ａ．Ｄ．ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９９０，３３，１７９～１８６を参照されたい）を反応容器内で秤量した。この混合物に、ｉ－ＰｒＯＨ（３．８ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を５０℃で１６時間にわたって撹拌した。反応物を室温に冷却し、反応物を真空中で濃縮した。粗製生成物をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、標題化合物（収量１４７ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５４１．０　（Ｍ＋Ｈ）
【０８９４】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メトキシ｝スルホニル）カルバマート。
　（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）（４－｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン（０．１３ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）含有ＮＭＰ（１．４ｍＬ）及びCH_3CN（０．６９ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＰＰＴＳ（７０．７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物に、（４－アザ－１－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクター１－イルスルホニル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザニ

ド－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンヒドロクロリド（０．３７ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を、続いて、追加のアリコットの（４－アザ－１－アゾニアビシクロ［２．２．２］オクター１－イルスルホニル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アザニド－１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンヒドロクロリド（合計５２５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を、反応が完了するまで添加した。反応物を水の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、標題化合物（収量１８０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６４１．０（Ｍ＋Ｈ）

【０８９５】

ステップ５［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ｔｅｒｔ－ブチル（｛［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４－ベンジル－５－クロロ－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－３－フルオロ－２－ヒドロキシシクロペンチル］メトキシ｝スルホニル）カルバマート（０．１８ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）含有CH_3CN（２．８ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。この混合物に、１２．０Ｍ（１．８７ｍＬ、２２．２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、その混合物を室温で３０時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチした。その混合物を少量の水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。その粗製混合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（収量６５ｍｇ）（４３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，２Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ），５．７６－５．３９（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝２２．３，４．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４１．０（Ｍ＋Ｈ）

【０８９６】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。ステップ５において、記載の脱シリル化剤及び溶媒を使用した。

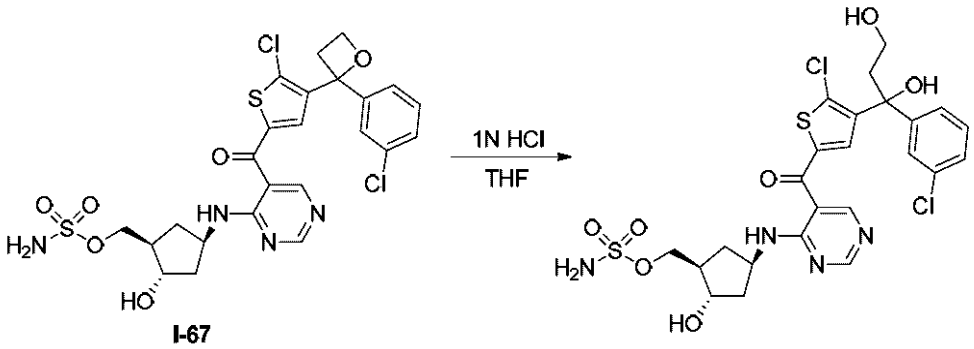
【表６２】

出発物質	ステップ５の条件	化合物番号
Ｉｎｔ－７９	Ｈ３ＰＯ４／CH_3CN	Ｉ－１０１
Ｉｎｔ－６５	ＨＣｌ／CH_3CN	Ｉ－６５

【０８９７】

実施例１７８：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスル

ファマート。Ｉ－４９
【化２４４】

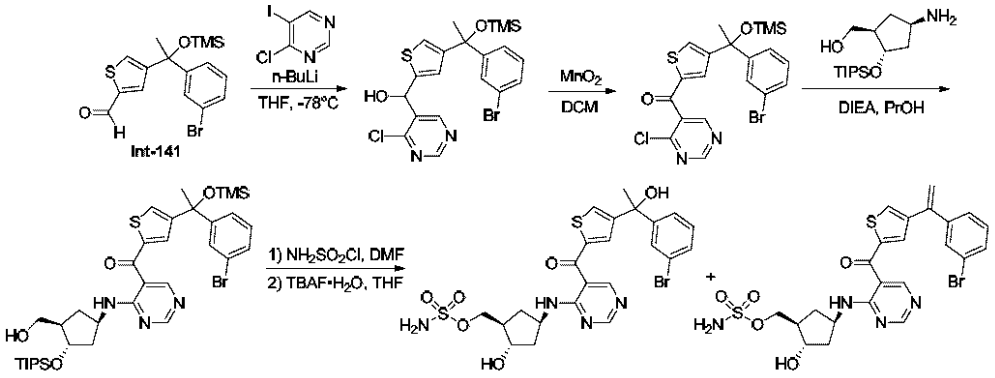


ステップ１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（１Ｒ）－１－（３－クロロフェニル）－１，３－ジヒドロキシプロピル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

Ｉ－６７（４０．０ｍｇ、６６．７ｕｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液に、１．０ＭのＨＣｌ（３．００ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１０分間にわたって４０℃で撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物２２ｍｇ（５３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ８．７９ （ｓ，１Ｈ），８．６３ （ｓ，１Ｈ），７．８１ （ｓ，１Ｈ），７．５３ － ７．４６ （ｍ，１Ｈ），７．４１ － ７．３６ （ｍ，１Ｈ），７．３４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ － ７．２７ （ｍ，１Ｈ），４．８６ － ４．７８ （ｍ，１Ｈ），４．２７ － ４．１４ （ｍ，３Ｈ），３．６５ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．８５ － ２．７５ （ｍ，１Ｈ），２．６１ － ２．４８ （ｍ，２Ｈ），２．３５ － ２．２４ （ｍ，１Ｈ），２．２３ － ２．１３ （ｍ，１Ｈ），１．９９ － １．８９ （ｍ，１Ｈ），１．５８ － １．４８ （ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＡＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６１９．２ （Ｍ＋Ｈ）

【０８９８】
実施例１７９：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－３、及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－ブロモフェニル）ビニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－１６４

【化２４５】



ステップ１：（４－｛１－（３－ブロモフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、Ｉｎｔ－１４１から開始して調製した。３０４ｍｇ（７１％）ＬＣＭＳ（ＡＡ）：ｍ／ｚ＝４９９．２（Ｍ＋１）。

【０８９９】

ステップ２：ｒａｃ－（４－｛１－（３－ブロモフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。２４６ｍｇ（８１％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ９．１０（ｓ，１Ｈ），８．７２－８．６９（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝７．７，１．９，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），０．０１（ｓ，９Ｈ）。

【０９００】

ステップ３：（４－｛（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び（４－｛（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－［（トリメチルシリル）オキシ］エチル｝－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

Ｉｎｔ－２６２（２８７ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をＴＦＡ１０ｍｌ中に室温で溶解させ、次いで、１時間にわたって室温で撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、残渣をｉ－ＰｒＯＨ（２０．０ｍＬ）で溶解させた。その溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８６ｍＬ、４．９４ｍｍｏｌ）を、続いて、Ｉｎｔ－１４１（２４５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４時間にわたって７０℃で撹拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２８９ｍｇ（７８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＡＡ）：ｍ／ｚ＝７４６．５（Ｍ＋Ｈ）

【０９０１】

ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

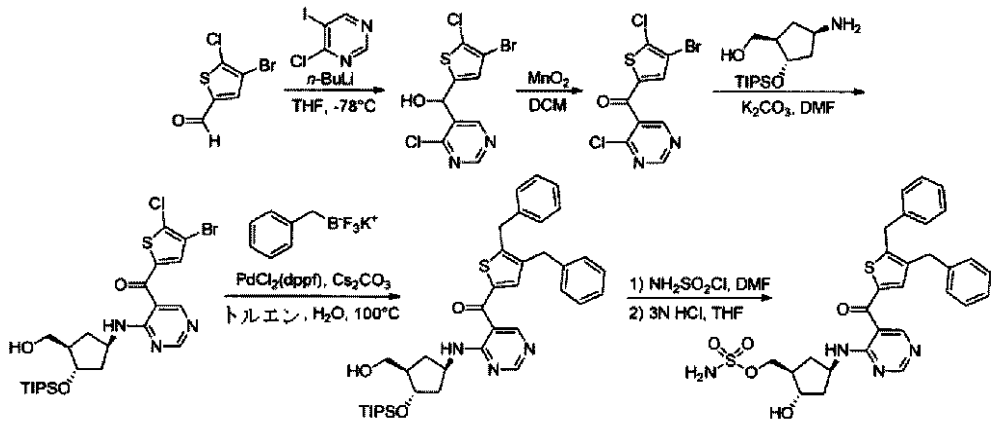
及び

（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）

－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
及び
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－ブロモフェニル）ビニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。
ステップ３の生成物混合物（２８９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（６．０ｍＬ）溶液に、クロロスルホンアミド（１３４ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を水２５ｍｌ及び飽和$NaHCO_3$２５ｍｌの溶液に注ぎ入れた。その混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中に溶解させ、次いで、この溶液に、ＴＢＡＦ水和物（５４１ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で終夜撹拌した。その混合物を飽和$NaHCO_3$溶液３０ｍｌに注ぎ入れ、次いで、ＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固し、分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物を以下のとおりに得た。
【０９０２】
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－１－（３－ブロモフェニル）－１－ヒドロキシエチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－３。
９７．３ｍｇ（４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）　δ　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｔ，　Ｊ　＝　１．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４５　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３０　－　７．１９　（ｍ，　１Ｈ），　４．８０　（ｐ，　Ｊ　＝　８．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２６　－　４．１５　（ｍ，　３Ｈ），　２．５０　（ｍ，　１Ｈ），　２．３３　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２　（ｓ，　３Ｈ），　１．９１　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　１．４２　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５９９．０　（Ｍ＋１）。
【０９０３】
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［１－（３－ブロモフェニル）ビニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１６４
２４．３ｍｇ（１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．７８　（ｓ，　１Ｈ），　８．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｓ，　１Ｈ），　７．６０　－　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．４０　－　７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　５．７１　（ｓ，　１Ｈ），　５．４８　（ｓ，　１Ｈ），　４．８２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．２，　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２０　（ｑｄ，　Ｊ　＝　９．９，　５．９　Ｈｚ，　３Ｈ），　２．５９　－　２．４７　（ｍ，　１Ｈ），　２．３３　－　２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１８　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１２．８，　７．９，　４．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．９２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．３，　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．４６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．０，　９．１　Ｈｚ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５８１．０　（Ｍ＋１）。
【０９０４】
実施例１８０：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４，５－ジベンジル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル

］メチルスルファマート　Ｉ－１４４

【化２４６】



ステップ１：ｒａｃ－（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、４－ブロモ－５－クロロチオフェン－２－カルボアルデヒドから開始して調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３４０．９　（Ｍ＋１）

【０９０５】

ステップ２：（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７　（ｓ，　１Ｈ）

【０９０６】

ステップ３：（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（１．００ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）及び｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メタノール（１．２８ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２９ｍＬ）溶液に、室温で$Ｋ_{2}ＣＯ_{3}$（１．２３ｇ、８．８８ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を２時間にわたって撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（×２）で洗浄した。水溶液をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％～４０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を薄黄色のゴム（収量１．３１ｇ）として得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５９２．２　（Ｍ＋１）

【０９０７】

ステップ４：（４，５－ジベンジル－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

（４－ブロモ－５－クロロ－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（１０３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）含有トルエン（２．０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ、１１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（２８５ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴンを５分間にわたって吹き込んだ。ベンジルトリフルオロホウ酸カリウム塩（１７３ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７．１９ｍｇ

、８．７４ｕｍｏｌ）を添加し、バイアルをアルゴンでフラッシュし、密閉した。反応物を５時間にわたって１００℃で加熱した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、セライトのパッドで濾過した。濾液を水（×２）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は３０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物を黄色の油（収量３４ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６５６．４（Ｍ＋１）。

【０９０８】

ステップ５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛５－［（４，５－ジベンジル－２－チエニル）カルボニル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

（４，５－ジベンジル－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（３３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、それに、トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（３２．５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で３０分間にわたって撹拌した。反応物に、０℃で３．０Ｍ ＨＣｌ水を添加し、その混合物を室温に加温した。終夜撹拌した後に、反応物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機抽出物を１０％ＬｉＣｌ水溶液（×３）、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は７％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物をオフホワイト色の固体（収量２４ｍｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．１１（ｍ，１０Ｈ），４．８１－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１０（ｍ，５Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．５４－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７９．４（Ｍ＋１）。

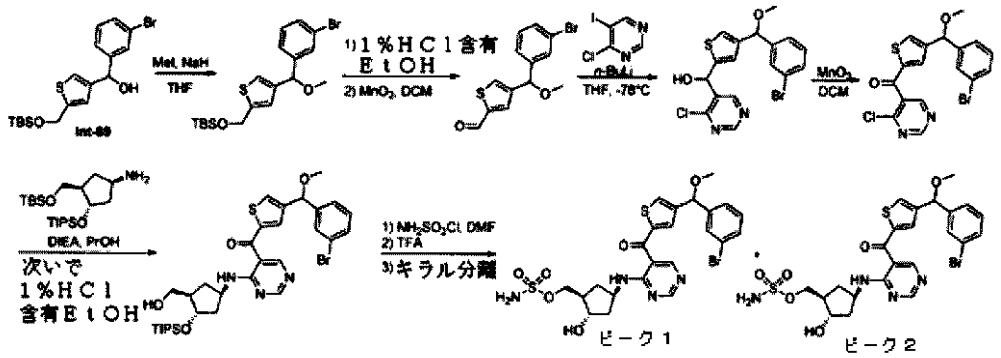
【０９０９】

実施例１８１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート（ピーク１）　Ｉ－７３ａ

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート（ピーク２）　Ｉ－７３ｂ

【化２４７】



ステップ１：ｒａｃ－（｛４－［（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。

Ｉｎｔ－８９（０．８４１ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液に、６０％ＮａＨ含有鉱油（２９３ｍｇ、６．１０ｍｍｏｌ）を、続いて、ＭｅＩ（０．３８ｍＬ、６．１０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって５０℃で加熱した。その溶液を飽和NH_4Cl溶液３０ｍｌに注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物７２１ｍｇ（８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．２９　（ｍ，　１Ｈ），　７．２０　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　７．１３　（ｔ，　Ｊ　＝　７．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　（ｍ，　１Ｈ），　６．６７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．１０　（ｓ，　１Ｈ），　４．７２　（ｓ，　２Ｈ），　３．２８　（ｓ，　３Ｈ），　０．８５　－　０．８２　（ｓ，　９Ｈ），　０．００　（ｓ，　６Ｈ）。

【０９１０】

ステップ２：ｒａｃ－４－［（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］チオフェン－２－カルボアルデヒド。

（｛４－［（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝メトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３５２ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を含む１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液３０ｍｌに注ぎ入れ、次いで、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、MnO_2（１．０７ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を４０℃で３時間にわたって撹拌した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケークをＤＣＭで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～３５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１８２ｍｇ（７１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５９　（ｑ，　Ｊ　＝　１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　５．２６　（ｓ，　１Ｈ），　３．４０　（ｓ，　３Ｈ）。

【０９１１】

ステップ３：｛４－［（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を、実施例１３１ステップ７と類似の様式で調製した。１８５ｍｇ（７４％）ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　４２６．９　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９１２】

ステップ４：ｒａｃ－｛４－［（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。
標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。１６８ｍｇ（９１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．１２ （ｓ，１Ｈ），８．７４ （ｓ，１Ｈ），７．６０ （ｓ，１Ｈ），７．４９ －７．４０ （ｍ，２Ｈ），７．３４ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７ － ７．２０ （ｍ，２Ｈ），５．２０ （ｓ，１Ｈ），３．３４ （ｓ，３Ｈ）。

【０９１３】

ステップ５：｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン及び｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。
ｒａｃ－｛４－［（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（１６８ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、アミンＩｎｔ－２６０（１７５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）を、ｉ－ＰｒＯＨ（２０．０ｍＬ）中に溶解させた。反応物を６０℃で１時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液２５ｍＬ中に溶解させた。その混合物を室温で１５分間にわたって撹拌した。その溶液を飽和$NaHCO_3$溶液３０ｍｌに注ぎ入れ、次いで、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～７０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物２０１ｍｇ（７５％）を得た。ＬＣＭＳ （ＡＡ）： ｍ／ｚ ＝ ６７６．１ （Ｍ＋Ｈ）

【０９１４】

ステップ６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。
｛４－［（Ｓ及びＲ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（６３．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．０ｍＬ）溶液に、クロロスルホンアミド（３２．５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を水２５ｍｌ及び飽和$NaHCO_3$２５ｍｌの溶液に注ぎ入れた。その混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をＴＦＡ（１４．０ｍＬ）及び水（６．０ｍＬ）の溶液中に溶解させた。その混合物を４０℃で３０分間にわたって撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、ＭｅＯＨ５ｍｌ、水２５ｍｌ、及び飽和$NaHCO_3$溶液２５ｍｌを添加した。生じた混合物をＥｔＯＡｃ（４０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％ＭｅＯＨ含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して

、ジアステレオアイソフォーム混合物を得た。生成物をキラルＳＦＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×１００ｍｍ、３５／６５の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ）によって分離した。

【０９１５】

ピーク１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

７．４ｍｇ（１３％）　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　８．６７　（ｓ，　１Ｈ），　８．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７６　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４７　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　（ｓ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４１　（ｓ，　１Ｈ），　４．７９　（ｑ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．２３　－　４．１４　（ｍ，　３Ｈ），　３．３９　（ｓ，　３Ｈ），　２．５７　－　２．４４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　－　２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　－　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　１．４２　（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５９９．１　（Ｍ＋Ｈ）

【０９１６】

ピーク２：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－（３－ブロモフェニル）（メトキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

５．１ｍｇ（９％）　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）　δ　８．６８　（ｓ，　１Ｈ），　８．５９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　１．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｓ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．４２　（ｓ，　１Ｈ），　４．８７　－　４．７７　（ｍ，　１Ｈ），　４．２４　－　４．１３　（ｍ，　３Ｈ），　３．３９　（ｓ，　３Ｈ），　２．５１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　１．４３　（ｍ，　１Ｈ）。　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５９９．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９１７】

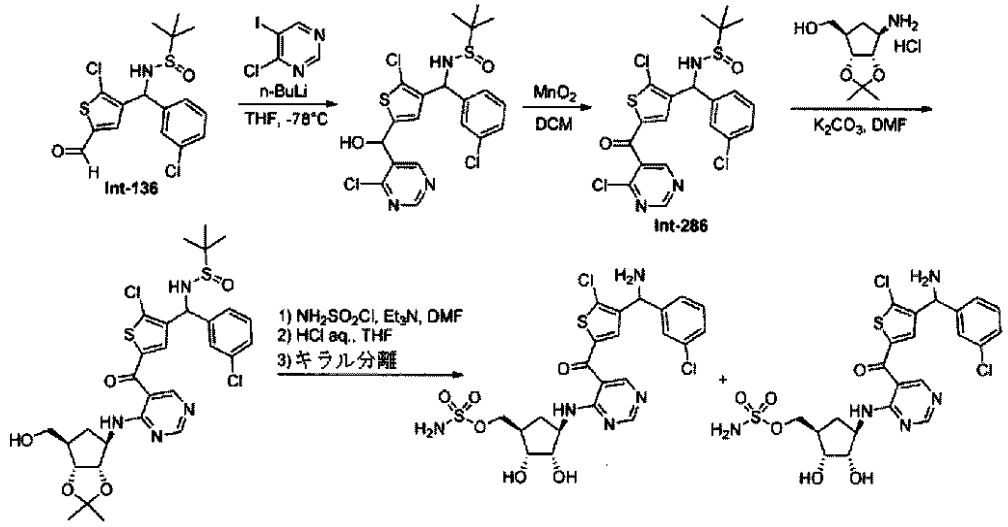
実施例１８２：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート（ピーク１）

Ｉ－１４ａ

及び

［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２

，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート（ピーク２）　Ｉ－１４ｂ
【化２４８】



ステップ１：Ｎ－［（Ｓ）－｛２－クロロ－５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド、Ｎ－［（Ｒ）－｛２－クロロ－５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド、Ｎ－［（Ｓ）－｛２－クロロ－５－［（Ｒ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド、及びＮ－［（Ｒ）－｛２－クロロ－５－［（Ｓ）－（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル］－３－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。
　標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、Ｉｎｔ－１３６から開始して調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５０６．０　（Ｍ＋Ｈ）。
【０９１８】
ステップ２：ｒａｃ－Ｎ－［｛２－クロロ－５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド　Ｉｎｔ－２８６。
　標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５０４．０　（Ｍ＋Ｈ）。
【０９１９】
ステップ３：Ｎ－［（Ｓ）－｛２－クロロ－５－［（４－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド及びＮ－［（Ｒ）－｛２－クロロ－５－［（４－｛［（３ａＳ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＲ）－６－（ヒドロキシメチル）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）カルボニル］－３－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。
　［（３ａＲ，４Ｒ，６Ｒ，６ａＳ）－６－アミノ－２，２－ジメチルテトラヒドロ－３ａＨ－シクロペンタ［ｄ］［１，３］ジオキソール－４－イル］メタノールヒドロクロリド（１６０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）（この出発物質の合成については、Ｃｌａｉｂｏｒｎｅ，Ｃ．Ｆ．ｅｔ　ａｌ．ＰＣＴ出願公開ＷＯ２００８／０１９１２４を参照されたい）、Ｎ－［｛２－クロロ－５－［（４－クロロピリミジン－５－イル）カルボニル］－３

－チエニル｝（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（０．３０ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２４７ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（９．０ｍＬ）室温で８時間にわたって撹拌した。反応物を水の添加によってクエンチした。固体が沈澱し、それを濾過によって収集し、水で洗浄した。固体を高真空で終夜乾燥させて、標題化合物２９０ｍｇを得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ＝　６５５．０　（Ｍ＋Ｈ）

【０９２０】

ステップ４：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

ステップ３の生成物混合物（０．２８ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．７ｍＬ）及びＴＨＦ（２．７ｍＬ）の溶液を－７８℃に冷却し、それに、トリエチルアミン（１．１９ｍＬ、８．５７ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（０．８９ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を－７８℃で１時間にわたって撹拌した。反応混合物に、追加のＤＭＦ（１ｍＬ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３０ｍＬ、２．１４ｍｍｏｌ）、及びクロロスルホンアミド（０．２５ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を－７８℃で２時間にわたって継続した。その混合物に１．２５０ＭのＨＣｌ含有ＥｔＯＨ（１６．８ｍＬ、２１．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温に加温した。４５分間にわたって室温で撹拌した後に、３．０ＭのＨＣｌ水（７．１０ｍＬ、２１．３ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１８時間にわたって撹拌した。反応物を、ｐＨ９まで飽和$NaHCO_3$を添加することによってクエンチした。生じた混合物を水とＥｔＯＡｃに分液した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、標題化合物の混合物（収量１１８ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５９０．０　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９２１】

ステップ５：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

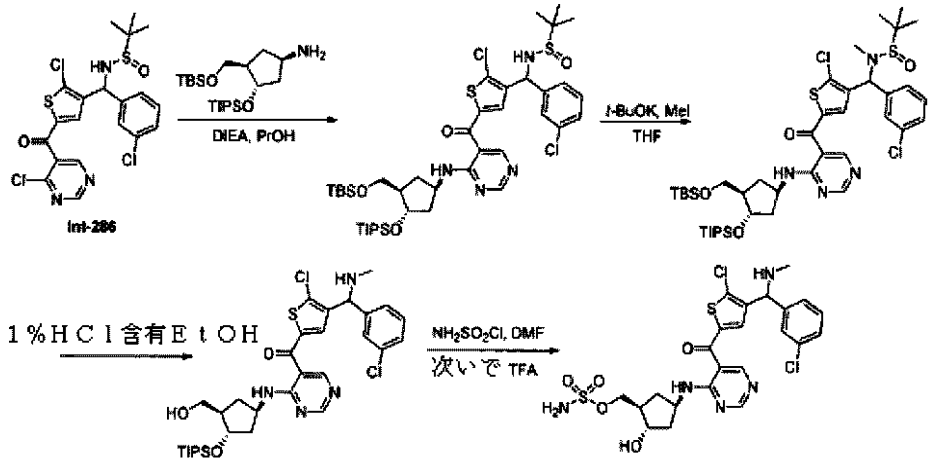
ステップ４の２種の生成物ジアステレオマーの混合物（１１５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を、個々のジアステレオマーを得るためにキラルＨＰＬＣによって分離して、Ｉ－１４ａ（２７ｍｇ、第１溶離化合物）及びＩ－１４ｂ（４２ｍｇ、第２溶離化合物）を得た。

【０９２２】

ピーク１：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフ

ェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４ａ
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．７３ （ｓ，１Ｈ），８．６６ （ｓ，１Ｈ），８．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４ （ｓ，１Ｈ），７．５１ （ｓ，１Ｈ），７．４９ － ７．３０ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．３７ － ７．２５ （ｍ，３Ｈ），５．１３ （ｓ，１Ｈ），４．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．７０ （ｄ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．４７ （ｐ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．８，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．７ Ｈｚ，１Ｈ），３．８３ － ３．７４ （ｍ，１Ｈ），３．７０ （ｑ，Ｊ ＝ ４．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．７７ － ２．５４ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．２８ （ｄｔ，Ｊ ＝ １２．７，８．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．２３ － ２．１２ （ｍ，１Ｈ），１．１６ （ｄｔ，Ｊ ＝ １２．７，８．８ Ｈｚ，１Ｈ）。
【０９２３】
ピーク２：［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｓ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（Ｒ）－アミノ（３－クロロフェニル）メチル］－５－クロロ－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２，３－ジヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
Ｉ－１４ｂ
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．７５ （ｓ，１Ｈ），８．６７ （ｓ，１Ｈ），８．５９ － ８．３６ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９８ （ｓ，１Ｈ），７．５４ （ｓ，１Ｈ），７．５０ － ７．４１ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．４１ － ７．３０ （ｍ，３Ｈ），５．２９ （ｓ，１Ｈ），４．９５ － ４．８１ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．７４ （ｄ，Ｊ ＝ ４．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．５４ － ４．４１ （ｍ，１Ｈ），４．０７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．７，６．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １１．４，６．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．８４ － ３．７６ （ｍ，１Ｈ），３．７４ － ３．６７ （ｍ，１Ｈ），２．２８ （ｄｔ，Ｊ ＝ １２．６，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．２３ － ２．１４ （ｍ，１Ｈ），１．１９ － １．１４ （ｍ，１Ｈ）。
【０９２４】
実施例１８３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－９５

【化２４９】



ステップ１：Ｎ－［（Ｓ）－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロ－３－チエニル）（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

及び

Ｎ－［（Ｒ）－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロ－３－チエニル）（３－クロロフェニル）メチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。

Ｉｎｔ－２６０（１９２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）含有ｉ－ＰｒＯＨ（２０．０ｍＬ）溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４５ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を、続いて、Ｉｎｔ－２８６（１２０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を７０℃で４時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～８０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物混合物１８６ｍｇ（９０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．７４及び８．７１ （それぞれｓ， 合わせて１Ｈ），８．６５及び８．６３ （それぞれｓ， 合わせて１Ｈ），８．５３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， １Ｈ），７．４７及び７．４２ （それぞれｓ， 合わせて１Ｈ），７．３８ － ７．２１ （ｍ， ４Ｈ），５．８１ － ５．７２ （ｍ， １Ｈ），４．８６ － ４．７３ （ｍ， １Ｈ），４．３３ － ４．２７ （ｍ， １Ｈ），３．８４ － ３．７６ （ｍ， １Ｈ），３．６６ － ３．５８ （ｍ， １Ｈ），３．５８ － ３．５１ （ｍ， １Ｈ），２．５０ － ２．３７ （ｍ， １Ｈ），２．２４ － ２．０８ （ｍ， ２Ｈ），１．７７ － １．６４ （ｍ， １Ｈ），１．３４ － １．１８ （ｍ， １０Ｈ），１．０９ － １．０１ （ｍ， ２１Ｈ），０．９０ － ０．８４ （ｍ， ９Ｈ），０．０６ － －０．００ （ｍ， ６Ｈ）。

【０９２５】

ステップ２：Ｎ－［（Ｓ）－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロ－３－チエニル）（３－クロロフェニル）メチル］－Ｎ，２－ジメチルプロパン－２－スルフィンアミド

及び

Ｎ－［（Ｒ）－（５－｛［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル

（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］カルボニル｝－２－クロロ－３－チエニル）（３－クロロフェニル）メチル］－Ｎ，２－ジメチルプロパン－２－スルフィンアミド。

ステップ１の生成物混合物（１１７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、室温で１．０Ｍのｔ－ＢｕＯＫ含有ＴＨＦ（０．４０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を室温で３０分間にわたって撹拌した。その溶液を０℃で冷却し、その溶液に、ＭｅＩ（０．０４ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を０℃で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液に注ぎ入れ、次いで、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は０％～５５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４７．６ｍｇ（４０％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５８－８．４８（ｍ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｈ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝２．０ Ｈｚ，３Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｔｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．１，３．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．０２（ｓ，２１Ｈ），０．８８（ｍ，１Ｈ），０．８６－０．８０（ｓ，９Ｈ），－０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０９２６】

ステップ３：｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン

及び

｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

ステップ２の生成物混合物（１８２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を含むＥｔＯＨ含有１％ＨＣｌ（２０ｍＬ）溶液を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$溶液に注ぎ入れ、その混合物をＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固して、粗製標題化合物１４２ｍｇ（９３％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６６３．７（Ｍ＋Ｈ）。

【０９２７】

ステップ４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）（メチルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ３の生成物混合物（１５７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５．０ｍＬ）溶液に、０℃でクロロスルホンアミド（７３．７ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液に注ぎ入れ、生じた混合物をＤＣＭ（×３）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣を、ＴＦＡ（８．００ｍＬ、１０４ｍｍｏｌ）及び水（２．００ｍＬ、１１１ｍｍｏｌ）の溶

液中に溶解させ、その混合物を１時間にわたって５０℃で加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中に溶解させ、続いて、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１ｍＬ）を添加した。その混合物を真空中で濃縮した後に、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物２９．７ｍｇ（２４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７２（ｄ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝１１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３１（ｍ，３Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．０２（ｍ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５８６．１（Ｍ＋Ｈ）。

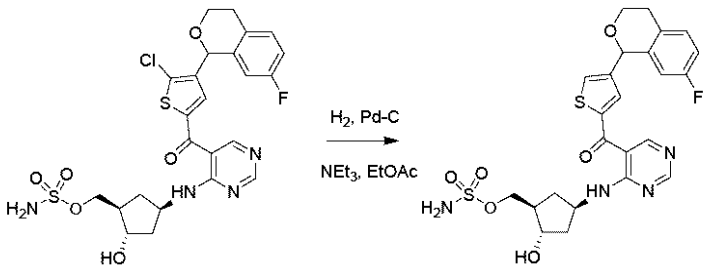
【０９２８】

実施例１８４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

または

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－フルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２６７

【化２５０】



一つ口丸底フラスコ内に、［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－クロロ－４－［（１Ｒ）－７－フルオロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマートまたは［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－クロロ－４－［（１Ｓ）－７－フルオロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート（Ｉ－２９４、０．４９９ｇ、０．８５６ｍｍｏｌ）を溶解させたＥｔＯＡｃ（１５．０ｍＬ、１５４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．３５８ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を窒素で脱気した。次いで、Ｐｄ／Ｃ（１０重量％、０．５００ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物をＨ２（ｇ）バルーン（３×）でパージした。生じた混合物を室温で１日、Ｈ２（ｇ）のバルーン下で撹拌した。バルーンを取り外し、その溶液をアルゴンでパージした。次いで、その混合物を、セライトで濾過し、ＥｔＯＡｃ（３×）ですすいだ。濾液を濃縮乾固し、残渣をＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇカラム、２０分かけて０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶離）によって精製して、生成物０．３５９ｇ（７７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．９３－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．７６－４

．６４　（ｍ，　１Ｈ），　４．１２　－　３．９９　（ｍ，　２Ｈ），　３．９８　－　３．９１　（ｍ，　２Ｈ），　３．８６　－　３．７８　（ｍ，　１Ｈ），　２．９９　－　２．８７　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　－　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３７　－　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．０６　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．３３　－　１．２２　（ｍ，　１Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＦＡ）　Ｍ＋１　５４９．１。

【０９２９】

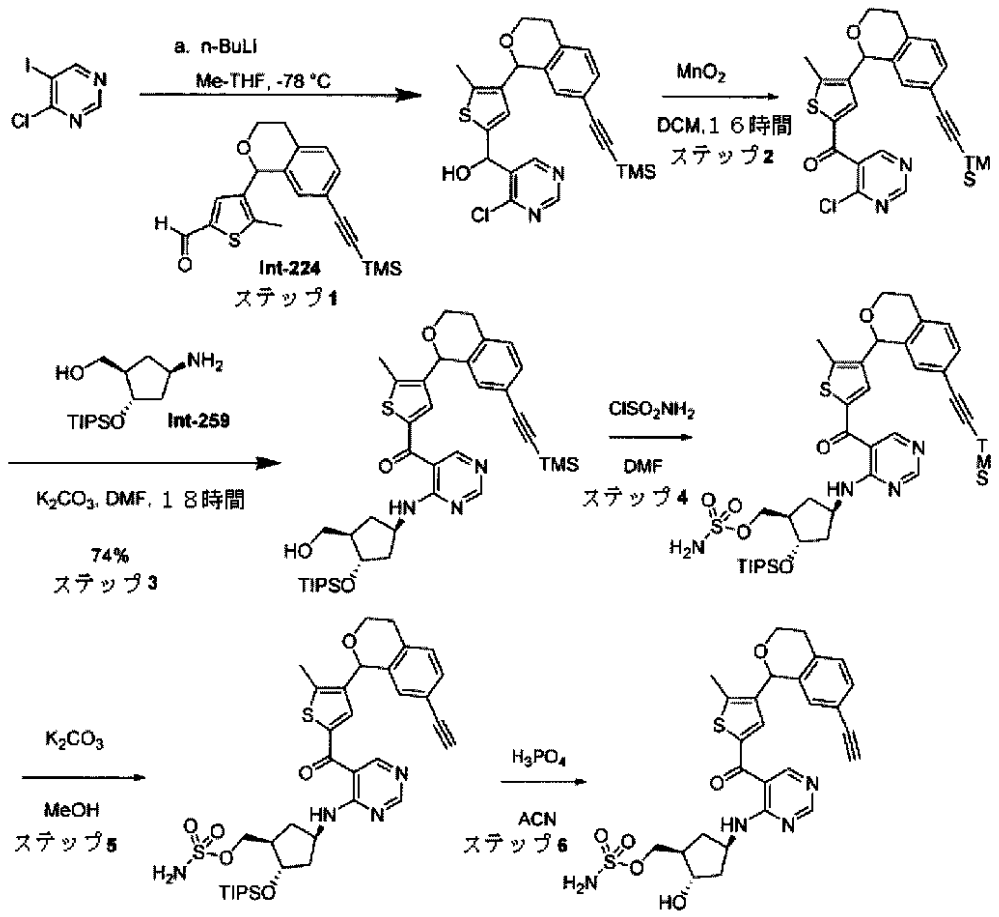
実施例１８５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

Ｉ－２５２

【化２５１】



ステップ１～４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（２－トリメチルシリルエチニル）イソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－（２－トリメチルシリルエチニル）イソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ１～４を、実施例１７３、ステップ１～４と類似の様式で、アルデヒドＩｎｔ

－２２４で開始して行った。ステップ５を以下のとおりに行った。

【０９３０】

ステップ５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－エチニルイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－７－エチニルイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－メチル－４－［（１Ｒ）－７－（２－トリメチルシリルエチニル）イソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－メチル－４－［（１Ｓ）－７－（２－トリメチルシリルエチニル）イソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート（１．０ｇ）含有メタノール（１０．７ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（３４６．７ｍｇ、２．５０９ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を２時間にわたって室温で撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣に水（２０ｍＬ）を添加し、その混合物をＤＣＭ（２０×３）で抽出した。乳白色の微細な水層を蒸発乾固して、標題化合物０．９ｇ（１００％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．６１ （ｓ，１Ｈ），８．５２ （ｓ，１Ｈ），７．２７ （ｄ，Ｊ＝１１．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．１７ （ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８１ （ｓ，１Ｈ），５．８７ （ｓ，１Ｈ），４．４２ － ４．３４ （ｍ，１Ｈ），４．２３ － ４．１５ （ｍ，１Ｈ），４．１５ － ４．１０ （ｍ，２Ｈ），３．９９ － ３．８７ （ｍ，１Ｈ），３．３６ （ｓ，１Ｈ），３．１８ － ３．０４ （ｍ，１Ｈ），２．８７ － ２．７６ （ｍ，１Ｈ），２．５１ （ｓ，３Ｈ），２．５０ － ２．４５ （ｍ，１Ｈ），２．３８ － ２．２９ （ｍ，１Ｈ），２．２１ － ２．１３ （ｍ，１Ｈ），２．０１ （ｓ，１Ｈ），１．８７ － １．７７ （ｍ，１Ｈ），１．４０ － １．２９ （ｍ，１Ｈ），１．１２ － １．０４ （ｍ，２１Ｈ）。ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ ７２５．０ （Ｍ＋１）。

【０９３１】

ステップ６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－７－エチニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ６を、実施例１３３、ステップ８と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．６２ （ｓ，１Ｈ），８．５２ （ｓ，１Ｈ），７．３３ － ７．２４ （ｍ，２Ｈ），７．１７ （ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．８２ （ｓ，１Ｈ），５．８７ （ｓ，１Ｈ），４．８１ － ４．７１ （ｍ，１Ｈ），４．２４ － ４．１１ （ｍ，４Ｈ），３．９７ － ３．８８ （ｍ，１Ｈ），３．３７ （ｓ，１Ｈ），３．１８ － ３．０５ （ｍ，１Ｈ），２．８６ － ２．７７ （ｍ，１Ｈ），２．５２ （ｓ，３Ｈ），２．５１ － ２．４１ （ｍ，１Ｈ），２．３１ － ２．２０ （ｍ，１Ｈ），２．１７ － ２．０８ （ｍ

，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４８（ｍ，１Ｈ）。ｍ／ｚ５６９．４（Ｍ＋１）。

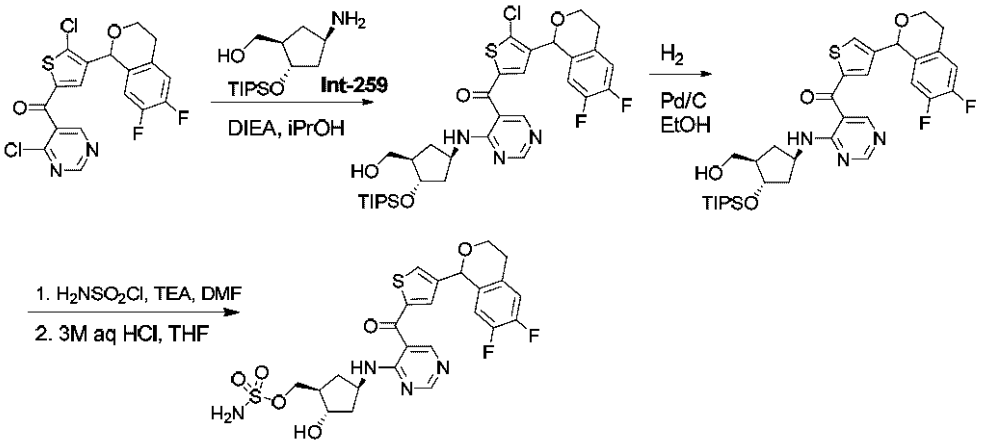
【０９３２】

実施例１８６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

または

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２７３

【化２５２】



ステップ１：［４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロイソクロマン－１－イル］－２－チエニル］－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－イル］メタノンまたは［４－［（１Ｓ）－６，７－ジフルオロイソクロマン－１－イル］－２－チエニル］－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－イル］メタノン

Ｉ－２９０ｂの生成におけるステップ２の生成物（０．６７７ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６９００ｍＬ、３．９６１ｍｍｏｌ）含有イソプロピルアルコール（２５ｍＬ、３３０ｍｍｏｌ）溶液に、｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝メタノール（Ｉｎｔ－２５９、０．６３７６ｇ、２．２１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間にわたって撹拌し、次いで、濃縮して、粗製生成物１．９６２ｇを２種のジアステレオマーの混合物として得た。粗製物質を精製し、ジアステレオマーを、０～２５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィーによって分離して、０．３４４ｇのジアステレオマー１及び０．３５４ｇのジアステレオマー２（収率６５％）を得た。ジアステレオマー１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ　８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．６４（ｍ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｓ，２１Ｈ）、ＬＣＭＳ（ＦＡ）Ｍ＋１　６７８．６。ジアステレオマー

２：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．６１ （ｓ，１Ｈ），８．５５ （ｓ，１Ｈ），７．３１ （ｓ，１Ｈ），７．１８ － ７．０９ （ｍ，１Ｈ），６．７３ － ６．６０ （ｍ，１Ｈ），５．９３ （ｓ，１Ｈ），４．８７ － ４．７８ （ｍ，１Ｈ），４．３９ － ４．３０ （ｍ，１Ｈ），４．２５ － ４．１６ （ｍ，１Ｈ），３．９９ － ３．９０ （ｍ，１Ｈ），３．６６ － ３．５２ （ｍ，２Ｈ），３．１５ － ３．０７ （ｍ，１Ｈ），２．８４ － ２．７３ （ｍ，１Ｈ），２．５２ － ２．４３ （ｍ，１Ｈ），２．１９ － ２．０８ （ｍ，２Ｈ），１．８４ － １．７５ （ｍ，１Ｈ），１．１１ （ｓ，２１Ｈ）、ＬＣＭＳ （ＦＡ） Ｍ＋１ ６７８．６。

【０９３３】

ステップ２：［５－クロロ－４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロイソクロマン－１－イル］－２－チエニル］－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－イル］メタノン

ステップ１のジアステレオマー２（０．２１６ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（０．１３３ｍＬ、０．９５５ｍｍｏｌ）含有ＥｔＯＡｃ（５．００ｍＬ、５１．２ｍｍｏｌ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０重量％、０．２１６ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応容器を水素ガスでパージし、次いで、終夜、室温で、水素ガスのバルーン下で撹拌した。生じた混合物を濾過し、濃縮して、粗製生成物０．３２３ｇを得た。粗製物質を、０～５０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離するＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物０．１７８ｇ（収率９７％）を薄黄色の残渣として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ８．６６ （ｓ，１Ｈ），８．６３ （ｓ，１Ｈ），８．３２ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３ （ｓ，１Ｈ），７．６２ （ｓ，１Ｈ），７．３７ － ７．２５ （ｍ，１Ｈ），６．９７ － ６．８７ （ｍ，１Ｈ），５．８７ （ｓ，１Ｈ），４．８０ － ４．６４ （ｍ，２Ｈ），４．２７ － ４．２２ （ｍ，１Ｈ），４．０２ － ３．９７ （ｍ，１Ｈ），３．８６ － ３．７７ （ｍ，１Ｈ），３．４５ － ３．３５ （ｍ，２Ｈ），２．９７ － ２．８７ （ｍ，１Ｈ），２．８４ － ２．７４ （ｍ，１Ｈ），２．３６ － ２．２５ （ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９２ （ｍ，１Ｈ） １．８２ － １．７３ （ｍ，１Ｈ），１．３１ － １．２３ （ｍ，２Ｈ），１．０４ （ｓ，２１Ｈ）、ＬＣＭＳ （ＦＡ） Ｍ＋１ ６４４．３。

【０９３４】

ステップ３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

または

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｓ）－６，７－ジフルオロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ３を実施例１７１、ステップ６と類似の様式で行った。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．６７ （ｓ，１Ｈ），８．６５ （ｓ，１Ｈ），８．２７ （ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３ （ｓ，１Ｈ），７．６５ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４ （ｓ，２Ｈ），７．３７ － ７．２８ （ｍ，１Ｈ），６．９８ － ６．９０ （ｍ，１Ｈ），５．８８ （ｓ，１Ｈ），４．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６ － ４．６６ （ｍ，１Ｈ），４．１３ － ４．０７ （ｍ，１Ｈ），４．０５ － ３．９３ （ｍ，３Ｈ），３．８８ － ３．

７７　（ｍ，　１Ｈ），　２．９８　－　２．８７　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．０７　（ｍ，　１Ｈ），　２．００　－　１．９０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．３４　－　１．２２　（ｍ，　１Ｈ）。

【０９３５】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と類似の様式で、適切な出発物質から開始して調製した。最終ステップにおける脱シリル化剤及び溶媒は、ＴＡＳ－Ｆ及びＤＭＦであった。

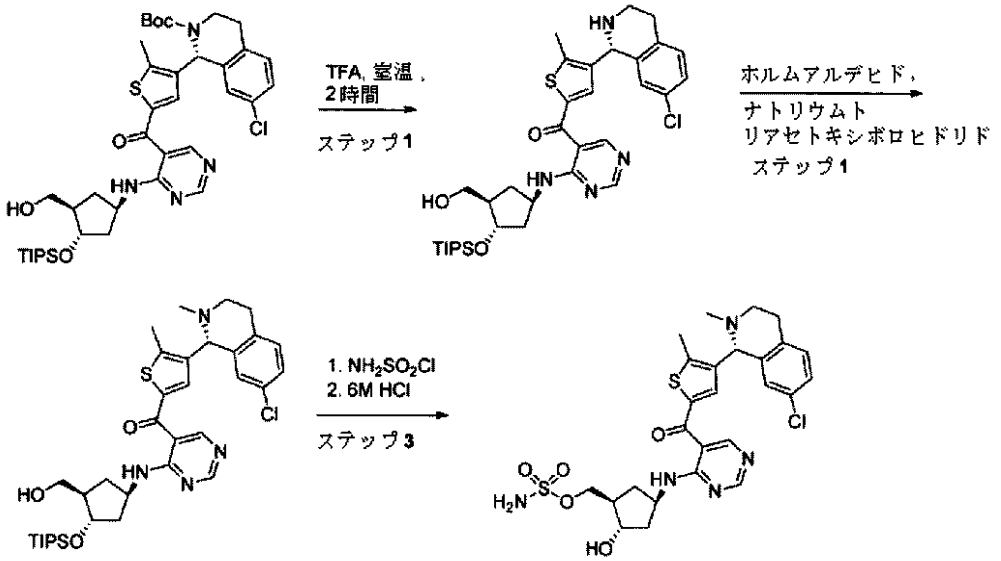
【表６３】

出発物質	化合物番号
Ｉ－３０４の調製におけるステップ２の生成物	Ｉ－３０８

【０９３６】

実施例１８７：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－３０６

【化２５３】



ステップ１～３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート及び［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－７－クロロ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

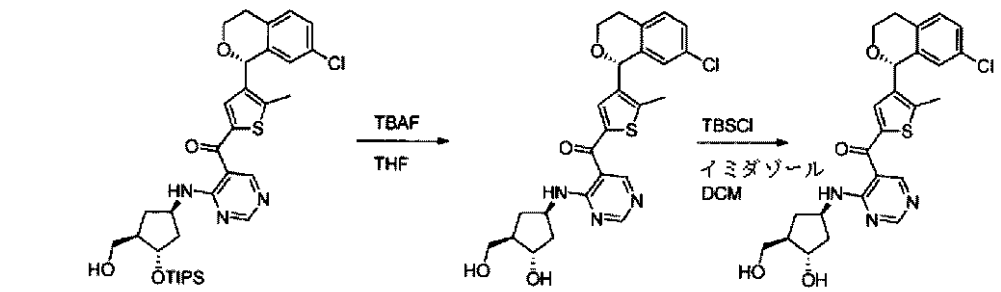
ステップ１及び２を、実施例１１７、ステップ４と類似の様式で、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン

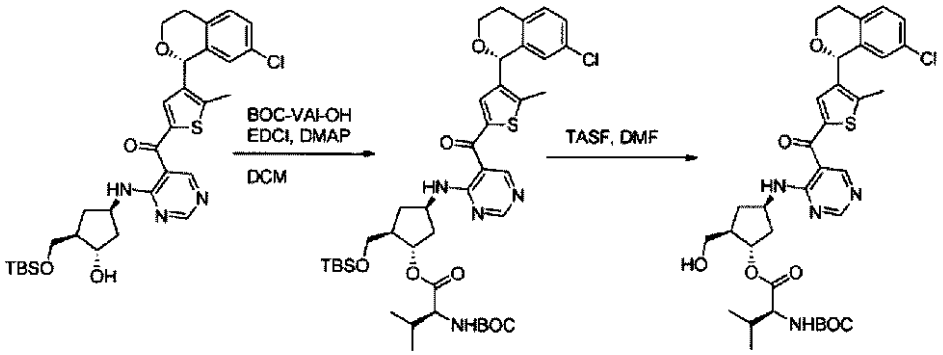
－２－カルボキシラート（実施例１３３、ステップ６の生成物）から開始して行った。ステップ３を実施例１６２、ステップ５及び６と類似の様式で行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）　δ　８．６３　（ｓ，　１Ｈ），　８．５４　（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　（ｓ，　１Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　２Ｈ），　６．６４　（ｓ，　１Ｈ），　４．７９　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１６．０，　７．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．６６　（ｓ，　１Ｈ），　４．２９　－　４．０９　（ｍ，　３Ｈ），　３．２８　－　３．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．９５　－　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　－　２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．６０　（ｓ，　３Ｈ），　２．５５　－　２．４１　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６　（ｓ，　３Ｈ），　２．３１　－　２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１９　－　２．０７　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５０　－　１．３２　（ｍ，　１Ｈ）。

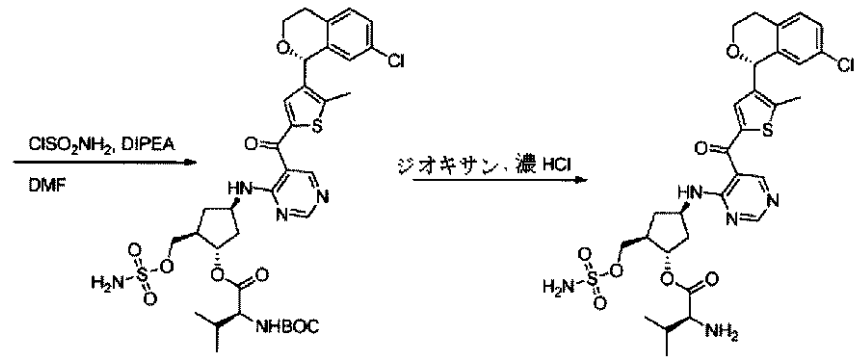
【０９３７】

実施例１８８：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタノアート　Ｉ－３３８

【化２５４】







ステップ１：｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝（４－｛［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロ

キシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン
｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（実施例１３２、ステップ９の生成物、１．６０ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．０ｍＬ、２４６ｍｍｏｌ）溶液に、１．００ＭのＴＢＡＦ含有ＴＨＦ（２．６８ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を２時間にわたって室温で撹拌した。
反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）で希釈し、水（５０ｍｌ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。ＩＳＣＯクロマトグラフィー（８０ｇカラム、未希釈ＥｔＯＡｃで溶離）によって精製して、標題化合物を黄色の固体として得た。収量０．９７ｇ、８０％のＥｔＯＡｃ中でＲｆ０．０５。ＬＣＭＳ　ＦＡ保持時間３．１８　ＥＳ＋５００、５０２
【０９３８】
ステップ２：（４－｛［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝メタノン
氷浴中アルゴン下で冷却した４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝（４－｛［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）メタノン（１．７０ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）、１Ｈ－イミダゾール（０．４８６１ｇ、７．１４０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１００ｍＬ、２０００ｍｍｏｌ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（０．５３８１ｇ、３．５７０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（２６ｍＬ、４．０Ｅ２ｍｍｏｌ）溶液を１０分かけて滴下添加した。反応物を周囲温度に徐々に加温し、終夜撹拌した。反応混合物をＤＣＭと水に分液し、水層をＤＣＭで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮した。ＩＳＣＯクロマトグラフィー（８０ｇ、１０分かけて７５％～未希釈ＥｔＯＡｃ含有ヘキサンで溶離）によって精製して、標題化合物を得た。収量１．７１ｇ、８１％。７５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン中でＲｆ０．１５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　８．７４　（ｓ，　１Ｈ），　８．６１　（ｓ，　１Ｈ），　８．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２４　（ｓ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．２，　１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．６５　（ｓ，　１Ｈ），　５．７４　（ｓ，　１Ｈ），　４．８０　－　４．６７　（ｍ，　１Ｈ），　４．２７　－　４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９０　（ｔｄ，　Ｊ　＝　１１．０，　３．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．８１　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．８，　５．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６０　－　３．５１　（ｍ，　１Ｈ），　３．１２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１６．３，　１０．３，　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　１６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．５５　（ｓ，　３Ｈ），　２．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．３６　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１４．０，　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．２０　－　２．０１　（ｍ，　２Ｈ），　１．９１　（ｄｔ，　Ｊ　＝　１３．９，　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２３　－　１．１２　（ｍ，　１Ｈ），　０．９０　（ｓ，　９Ｈ），　０．０７及び０．０７　（それぞれｓ，　それぞれ３Ｈ）。
【０９３９】
ステップ３：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

）アミノ］－３－メチルブタノアート。
（４－｛［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝メタノン（３８４．０ｍｇ、０．６２５１ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３２．０ｍＬ）溶液に、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリン（２７７．１ｍｇ、１．２７５ｍｍｏｌ）、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（２３９．７ｍｇ、１．２５０ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（１６０．４ｍｇ、１．３１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で２０時間にわたって撹拌した。反応物を濃縮し、水とＥｔＯＡｃに分液した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物５１４ｍｇ（定量的）を黄色の泡として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６２－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｓ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，９Ｈ），０．９１－０．８６（ｍ，６Ｈ），０．８４（ｓ，９Ｈ），０．０４－－０．０４（ｍ，６Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１ ８１３．４。

【０９４０】

ステップ４：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノアート。
０℃、アルゴン下で、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノアート（０．４１２ｇ、０．５０６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（３．４ｍＬ）溶液に、トリス（ジメチルアミノ）スルホニウムジフルオロトリメチルシリカート（１９５ｍｇ、０．７０９ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．８４ｍＬ）溶液を添加した。生じた赤色の溶液を０℃で２時間にわたって撹拌した。次いで、反応物を最小量のＤＣＭで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～７５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって直接精製した。生成物を含有するすべての画分を合わせ、濃縮した。生じた油をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物３３７ｍｇ（９５％）を黄色の泡として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６２－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝５．

３Ｈｚ，２Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．４３－１．３０（ｍ，９Ｈ），０．９５－０．７９（ｍ，６Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１６９９．３

【０９４１】

ステップ５：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノアート。

（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノアート（４１３．０ｍｇ、０．５９０６ｍｍｏｌ、トルエンと共に予め共沸）含有ＤＭＦ（９．２ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３０８．６ｕＬ、１．７７２ｍｍｏｌ）溶液に、室温でクロロスルホンアミド（２０４．７ｍｇ、１．７７２ｍｍｏｌ）を添加し、その黄色の溶液を６０分間にわたって撹拌した。反応物を０℃に冷却し、水、ブラインでクエンチした。反応物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～７％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製した。単離された生成物はなおも、未反応の出発物質を含有した。その混合物をトルエンと共に共沸させ、高真空で乾燥させ、アルゴン下でＤＭＦ（９．２ｍＬ）中に溶解させた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１０２９ｍＬ、０．５９０６ｍｍｏｌ）を、続いて、クロロスルホンアミド（６８．２４ｍｇ、０．５９０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間にわたって撹拌し、ＴＬＣによってモニターした。次いで、クロロスルホンアミド（３４．１２ｍｇ、０．２９５３ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を３０分間にわたって撹拌した。次いで、反応物を０℃で冷却し、飽和$NaHCO_3$でクエンチし、水で希釈した。反応物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥＡ）によって精製して、黄色の泡３５２ｍｇを得た。生成物をＥｔＯＡｃ中に溶解させ、１Ｎ　ＬｉＣｌ溶液（３×）で洗浄してＤＭＦを除去し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物３１７ｍｇ（６９％）を黄色の残渣として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６３－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），５．０２－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９９（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．３０（ｍ，９Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，６Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１７７８．２

【０９４２】

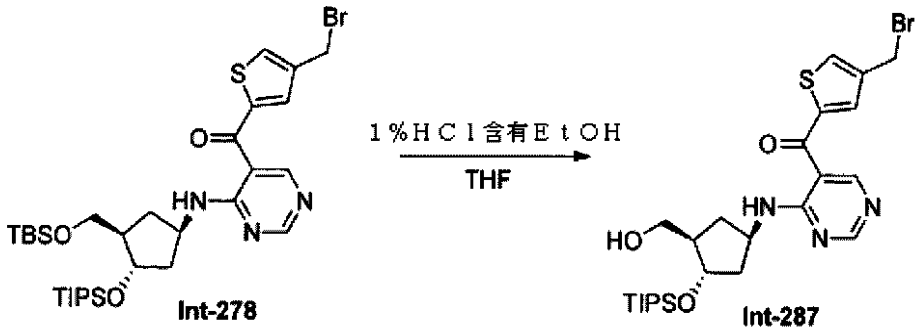
ステップ６：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタノアート・ＨＣｌ。

（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（スルファモイルオキシ）メチル］シクロペンチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノアート（２８０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３．８ｍＬ）中に溶解させ、濃ＨＣｌ（０．６０ｍＬ、７．１９ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を室温で２．５時間にわたって撹拌した。反応物を濃縮し、ＥｔＯＨと共に共沸させ、水を添加し、凍結乾燥させて、標題化合物２６７ｍｇ（定量的）をベージュ色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　８．８１　－　８．６６　（ｍ，　２Ｈ），　８．６２　（ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　４．５　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．５９　－　７．４７　（ｍ，　３Ｈ），　７．２９　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　６．７０　（ｓ，　１Ｈ），　５．１３　－　５．０７　（ｍ，　１Ｈ），　４．８４　－　４．７１　（ｍ，　１Ｈ），　４．１８　－　４．０４　（ｍ，　３Ｈ），　３．９４　－　３．８８　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　－　３．７９　（ｍ，　１Ｈ），　３．０８　－　２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　－　２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　２．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．５７　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．０４　－　０．９３　（ｍ，　６Ｈ）、　ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　６７８．２。

【０９４３】

実施例１８９：［４－（ブロモメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン　Ｉｎｔ－２８７

【化２５５】



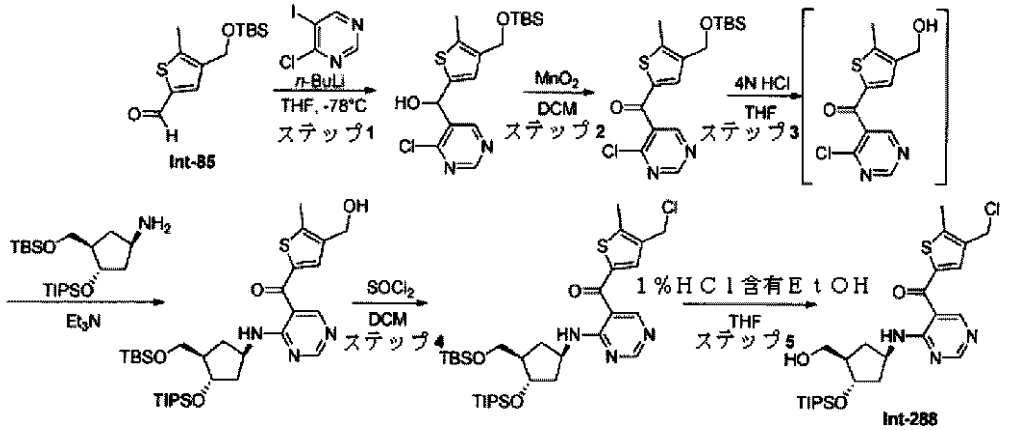
ステップ１：［４－（ブロモメチル）－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

２５ｍＬ丸底フラスコに、Ｉｎｔ－２７８（６５６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２０．８ｍＬ）を添加した。その溶液を、０℃に冷却し、次いで、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（１５．９ｍＬ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を０℃で３時間にわたって撹拌した。反応物に、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（２ｍＬ）を添加して、過剰の酸をクエンチした。次いで、その溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。分離の後に、水層をＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）で抽出した。合わせた有機溶液を真空中で濃縮して、粗製標題化合物５５０ｍｇをわずかに黄色の油として得た。

【０９４４】

実施例１９０：［４－（クロロメチル）－５－メチル－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン　Ｉｎｔ－２８８

【化２５６】



ステップ１：ｒａｃ－［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ７と類似の様式で、Ｉｎｔ－８５から開始して調製した。２．５３ｇ（９４％）　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３８５．３　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４５】

ステップ２：［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン。

標題化合物を、実施例１３１、ステップ８と類似の様式で調製した。２．３３ｇ（９３％）　ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝　３８３．３　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４６】

ステップ３：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－２－チエニル］メタノン。

［４－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－５－メチル－２－チエニル］（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（２．３０ｇ、６．００ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（４０．０ｍＬ）溶液に、４Ｍ　ＨＣｌ含有１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）を添加し、反応物を室温で２時間にわたって撹拌した。真空中で濃縮した後に、残渣をＤＣＭ（６０．０ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、トリエチルアミン（２．９３ｍＬ、２１．０ｍｍｏｌ）、及びＩｎｔ－２６０（３．１４ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）を添加し、生じた混合物を室温で３時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（×２）で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物１．９６ｇ（５２％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　ｍ／ｚ　＝６３５．０　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４７】

ステップ４：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（クロロメチル）－５－メチル－２－チエニル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－２－チエニル］メタノン（１．９０ｇ、３．００ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）溶液に、０℃で塩化チオニル（０．２８ｍＬ、３．９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を０℃で１時間にわた

って撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（×２）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＩＳＣＯカラムクロマトグラフィー（溶離液は２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１．３２ｇ（６８％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６５３．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０９４８】

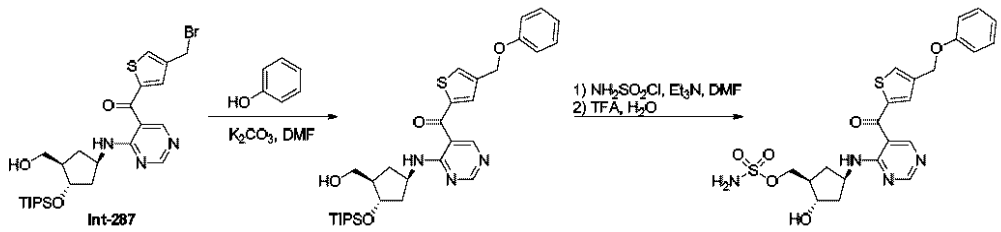
ステップ５：［４－（クロロメチル）－５－メチル－２－チエニル］［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン。

［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（クロロメチル）－５－メチル－２－チエニル］メタノン（８００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２０．３ｍＬ）溶液に、１％ＨＣｌ含有ＥｔＯＨ溶液（２０．３ｍＬ、２．４５ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を１．５時間にわたって同じ温度で撹拌した。反応物に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２ｍＬ）を添加して、過剰の酸をクエンチした。次いで、その溶液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。分離の後に、水層をＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）で抽出した。合わせた有機溶液を真空中で濃縮して、標題化合物をわずかに黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：５３８．２（Ｍ＋１）。

【０９４９】

実施例１９１：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（フェノキシメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－９１

【化２５７】



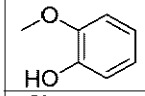
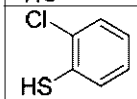
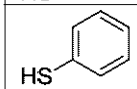
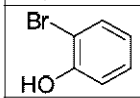
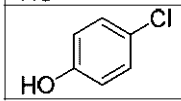
Ｉｎｔ－２８７（２５．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（０．８８ｍＬ）溶液に、フェノール（８．２８ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物に、ＤＭＦ（０．５０ｍＬ）を添加した。次いで、この反応物を室温で終夜撹拌した。その溶液に、クロロスルホンアミド（２０．３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加し、その溶液を３０分間にわたって撹拌した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（×２）で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固した。生じた残渣に、ＴＦＡ（１．８０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を添加した。室温で１時間にわたって撹拌した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（４．０ｍＬ）中に溶解させ、ＰＬ－ＣＯ$_3$　ＭＰ樹脂（２．０４ｍｍｏｌ／装填ｇ、４３１ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０分間にわたって撹拌し、樹脂を濾過し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮して、固体残渣を得た。残渣をＤＭＳＯ（１．２ｍＬ）中に溶解させ、濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（４．１ｍｇ、１８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＦＡ）：５０４．８（Ｍ＋Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．８７－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０９（ｍ，３Ｈ），２．６０－

２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３７（ｍ，１Ｈ）。

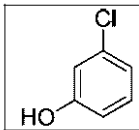
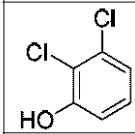
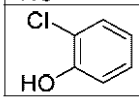
【０９５０】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表６４－１】

出発物質	化合物番号	ＬＣＭＳデータ
	Ｉ－８０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３５．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１４７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５５５．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１７７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５２１．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－９８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５８３．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１６３	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３９．２（Ｍ＋Ｈ）

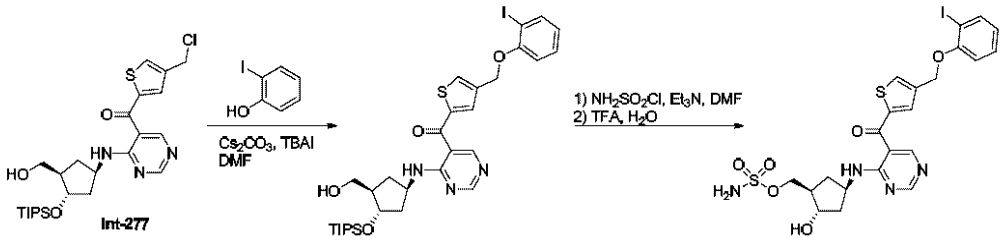
【表６４－２】

	Ｉ－１２０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３９．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１８０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７３．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１２９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３９．２（Ｍ＋Ｈ）

【０９５１】

実施例１９２：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（２－ヨードフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１６１

【化２５８】



［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（２－ヨードフェノキシ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート。

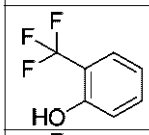
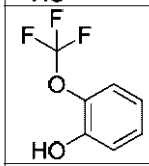
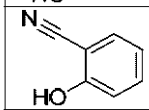
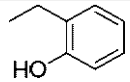
２－ヨードフェノール（２．０４ｍｇ、９．２８ｕｍｏｌ）を含有する２ドラムバイアルに、Ｉｎｔ－２７７（３１．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．００ｍＬ）

溶液を、続いて、Ce_2CO_3（１１７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、及びテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムヨージド（３．３２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（０．１０ｍＬ）を添加した。その混合物を室温で２時間にわたって撹拌した。固体を濾過し、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）ですすいだ。合わせたＤＭＦ溶液に、トリエチルアミン（５０．２ｕＬ、０．３６ｍｍｏｌ）、クロロスルホンアミド（２７．７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で３０分間にわたって振盪し、次いで、飽和$NaHCO_3$（１．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）を添加した。分離した後に、水相をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機溶液を真空中で濃縮した。残渣にＴＦＡ（１．８０ｍＬ）、水（０．２０ｍＬ）を添加した。３０分間にわたって振盪した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に、ＰＬ－ＣＯ３　ＭＰ－樹脂（２．０４ｍｍｏｌ／装填ｇ、５８８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（３．００ｍＬ）を添加した。１時間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮乾固した。残渣をＤＭＳＯ（１．２ｍＬ）中に溶解させた。濾過した後に、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　６３１．２　（Ｍ＋Ｈ）。

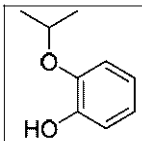
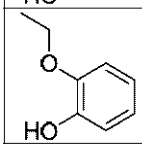
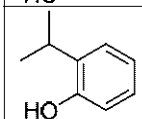
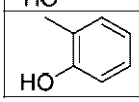
【０９５２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表６５－１】

出発物質	化合物番号	ＬＣＭＳデータ
	Ｉ－１８８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７３．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１７６	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５８９．７（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１２４	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３０．７（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１８２	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３３．３（Ｍ＋Ｈ）

【表６５－２】

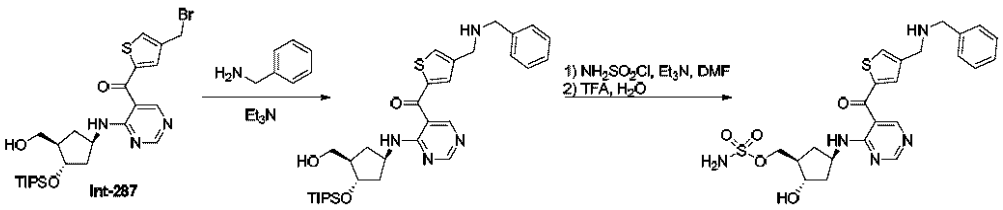
	Ｉ－２０１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５６３．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１５６	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４９．８（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１９１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４７．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１３１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５１９．７（Ｍ＋Ｈ）

【０９５３】

実施例１９３　［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（ベンジルアミノ）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシ

シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２２２

【化２５９】

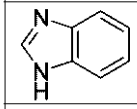
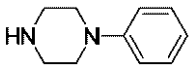
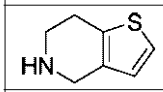
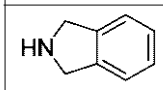
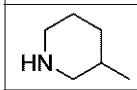
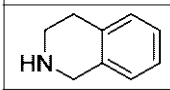


ベンジルアミン（１２．８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を含有する３ドラムバイアルに、トリエチルアミン（６６．９ｕＬ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＩｎｔ－２８７（３４．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１．０ｍＬ）添加した。その混合物を室温で２時間にわたって激しく振盪した。その混合物に、クロロスルホンアミド（２７．７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間にわたって振盪した後に、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１．２５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）を添加した。分離した後に、水相をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を２０ｍＬバイアル内で濃縮した。残渣に、ＴＦＡ（１．８０ｍＬ）、水（０．２０ｍＬ）を添加した。１時間にわたって振盪した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣にＭｅＯＨ（３．００ｍＬ）、ＰＬ－ＣＯ３ＭＰ樹脂（２．０４ｍｍｏｌ／装填ｇ、５８８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮して、固体残渣を得た。残渣に、ＤＭＳＯ（１．２ｍＬ）を添加した。濾過した後に、その溶液を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：　５１８．３　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９５４】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

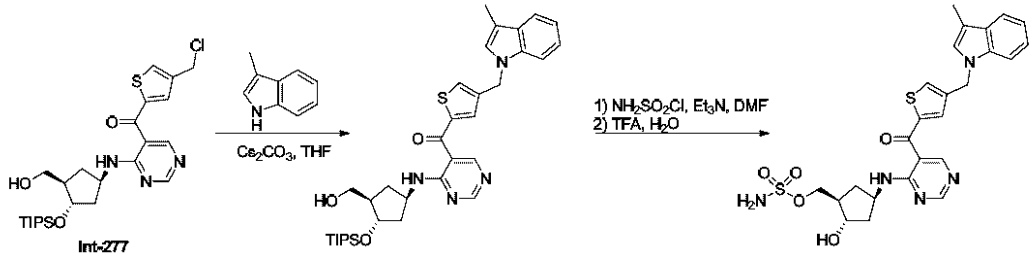
【表６６】

出発物質	化合物番号	ＬＣＭＳデータ
	Ｉ－１９２	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５２９．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－２４１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７３．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１６８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５５０．１（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－２１９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４８０．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１８７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３０．１（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－２２５	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５１０．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１６７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４４．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－２０４	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４９３．９（Ｍ＋Ｈ）

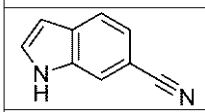
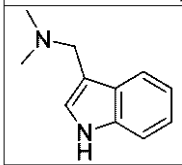
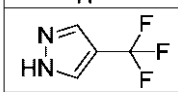
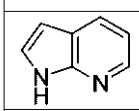
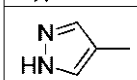
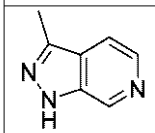
【０９５５】

実施例１９４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（３－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミ

ジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１０５
【化２６０】



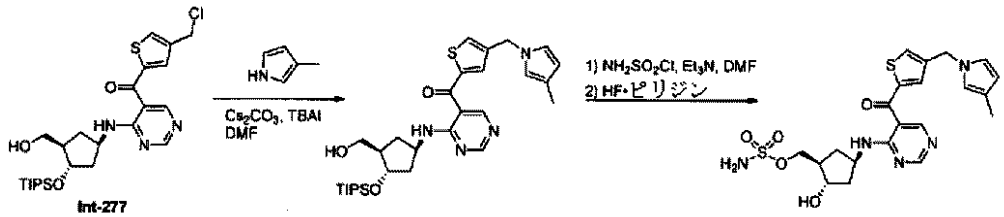
３－メチルインドール（１２．５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を含有する２ドラムバイアルに、Ｉｎｔ－２７７（２５．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１．００ｍＬ）、テトラ－Ｎ－ブチルアンモニウムブロミド（１．５４ｍｇ、４．７７ｕｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（９３．２ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を４２℃で３時間にわたって加熱した。固体を濾過し、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）ですすいだ。合わせたＤＭＦ溶液に、トリエチルアミン（０．０４ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）及びクロロスルホンアミド（２２．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を３０分間にわたって振盪し、次いで、飽和$NaHCO_3$溶液（１．５ｍＬ）でクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機溶液を２０ｍＬバイアル内で濃縮乾固した。そのバイアルに、ＴＦＡ（１．８０ｍＬ、２３．４ｍｍｏｌ）及び水（０．２０ｍＬ）を添加した。３０分間にわたって振盪した後に、反応物を真空中で濃縮した。残渣に、ＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）及びＰＬ－ＣＯ３　ＭＰ樹脂（２．０４ｍｍｏｌ／装填ｇ、４６８ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮した。残渣にＤＭＳＯ（１．２ｍＬ）を添加した。濾過した後に、その溶液を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　５４２．３　（Ｍ＋Ｈ）。
【０９５６】
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：
【表６７】

出発物質	化合物番号	ＬＣＭＳデータ
	Ｉ－１６９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５２９．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－２２１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５８５．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１３０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４７．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－９２	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５２９．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－７４	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４９３．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１６０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４４．２（Ｍ＋Ｈ）

【０９５７】

実施例１９５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－｛［５－（｛４－［（３－メチル－１Ｈ－ピロル－１－イル）メチル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－１７０

【化２６１】

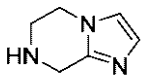
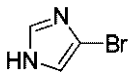
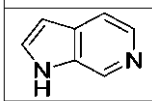
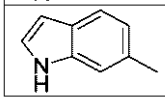


３－メチルピロール（１３．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を含有する２ドラムバイアルに、Ｉｎｔ－２７７（４１．９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１．００ｍＬ）、Cs_2CO_3（１５６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、及びテトラ－Ｎ－ブチルアンモニウムヨージド（４．４３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（０．１ｍＬ）を添加した。その混合物を室温で１時間にわたって振盪し、次いで、４２℃で２時間にわたって加熱した。固体を濾過し、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）ですすいだ。合わせたＤＭＦ溶液に、トリエチルアミン（６６．９ｕＬ、０．４８ｍｍｏｌ）、クロロスルホンアミド（３７．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間にわたって振盪した後に、飽和$NaHCO_3$（１．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）を添加した。分離した後に、水相をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で抽出した。合わせた有機溶液をプラスチック製遠心管内で濃縮乾固した。管内の残渣に、ＴＨＦ（２．６７ｍＬ）、フッ化水素ピリジン（０．１４ｍＬ、１．６０ｍｍｏｌ）を添加した。１時間にわたって振盪した後に、飽和$NaHCO_3$溶液（２．０ｍＬ）を添加して、過剰のフッ化水素をクエンチした。その混合物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相を２０ｍＬバイアル内で濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（１．２ｍＬ）中に溶解させた。濾過の後に、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：　４９２．２　（Ｍ＋Ｈ）。

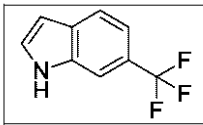
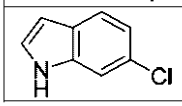
【０９５８】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

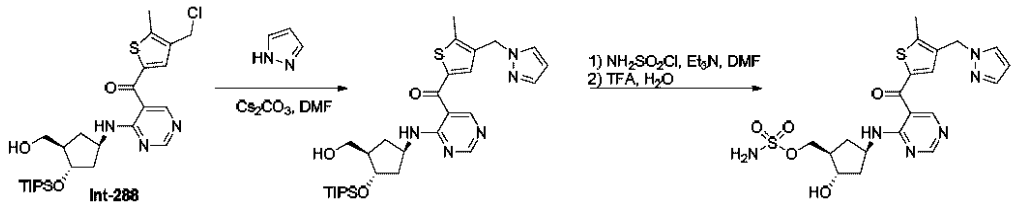
【表６８－１】

出発物質	化合物番号	ＬＣＭＳデータ
	Ｉ－１９０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３４．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－２４３	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５５７．１（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１８６	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５２９．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１３２	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４２．２（Ｍ＋Ｈ）

【表６８－２】

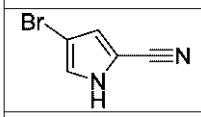
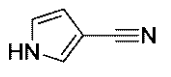
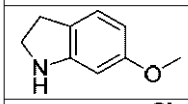
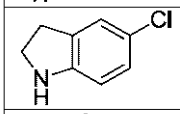
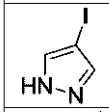
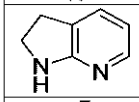
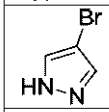
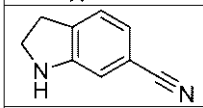
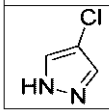
	Ｉ－１８４	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５９６．１（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１２５	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５６２．１（Ｍ＋Ｈ）

【０９５９】
実施例１９６：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［５－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イルメチル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－１０９
【化２６２】

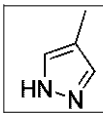


１Ｈ－ピラゾール（８．１７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに、Cs_2CO_3（１５６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Ｉｎｔ－２８８（４３．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１．００ｍＬ）、及びテトラ－Ｎ－ブチルアンモニウムブロミド（３．８７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（０．２０ｍＬ）溶液を添加した。その混合物を室温で２時間にわたって激しく振盪した。固体を濾過し、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）ですすいだ。合わせたＤＭＦ溶液に、０℃でトリエチルアミン（４４．６ｕＬ、０．３２ｍｍｏｌ）、クロロスルホンアミド（３７．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で３０分間にわたって振盪し、次いで、飽和$NaHCO_3$溶液及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）でクエンチした。層を分離した後に、水層をＥｔＯＡｃ（６ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。その固体に、２０ｍＬバイアル内で、ＴＦＡ（１．８０ｍＬ）及び水（０．２０ｍＬ）を添加した。３０分間にわたって振盪した後に、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣に、ＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）、ＰＬ－ＣＯ３　ＭＰ樹脂（２．０４ｍｍｏｌ／装填ｇ、０．７８ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間にわたって振盪した後に、樹脂を濾過し、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮した。生じた固体をＤＭＳＯ（１．２ｍＬ）中に溶解させた。濾過した後に、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　（ＦＡ）：４９３．３　（Ｍ＋Ｈ）。
【０９６０】
下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表６９－１】

出発物質	化合物番号	ＬＣＭＳデータ
	Ｉ－１４８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５９５．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１９４	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５１７．２（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１２６	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７４．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１５９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７８．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－３７	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝６１９．０（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１７１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４５．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－３９	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５７１．１（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１２８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５６９．３（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－５５	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５２７．１（Ｍ＋Ｈ）

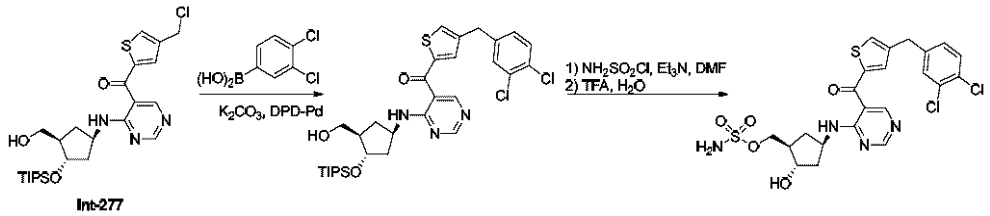
【表６９－２】

	Ｉ－７８	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５０７．３（Ｍ＋Ｈ）

【０９６１】

実施例１９７：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，４－ジクロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－１０４

【化２６３】



｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（３，４－ジクロロベンジル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート。

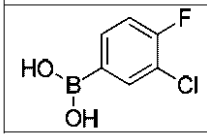
マイクロ波バイアルに、Ｉｎｔ－２７７（２５．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、３，４－ジクロロフェニルボロン酸（１６．８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＳｉｌｉａＣａｔ　ＤＰＰ－Ｐｄ（０．２６ｍｍｏｌ／装填ｇ、３３．８ｍｇ、８．７９ｕｍｏｌ）、K_2CO_3（１．０Ｍ含有水、０．１３ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（０

．５２ｍＬ）を添加した。反応物をN_2で短時間脱ガスし、次いで、密閉し、振盪しながら１時間にわたって７５～８０℃で加熱した。その混合物に、飽和$NaHCO_3$溶液（１．５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）を添加した。分離の後に、水層をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。固体残渣に、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）、トリエチルアミン（１７．８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びクロロスルホンアミド（２０．３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間にわたって振盪した後に、飽和$NaHCO_3$溶液（１．５ｍＬ）を緩徐に添加し、その混合物をＥｔＯＡｃで２回（５ｍＬ）抽出した。合わせた有機相を２０ｍＬバイアル内で濃縮した。残渣に、ＴＦＡ（１．８０ｍＬ）、水（０．２０ｍＬ）を添加した。３０分間にわたって撹拌した後に、反応混合物を真空中で濃縮した。乾燥固体に、ＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）ＰＬ－ＣＯ３　ＭＰ樹脂（２．０４ｍｍｏｌ／装填ｇ、２１６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。３０分間にわたって撹拌した後に、樹脂を濾過し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）ですすいだ。合わせたメタノール溶液を濃縮した。残渣をＤＭＳＯ（１．２ｍＬ）中に溶解させた。濾過した後に、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（５．１ｍｇ、２１％）を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：５５７．２（Ｍ＋１）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，３Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，７．５，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３５（ｍ，１Ｈ）。

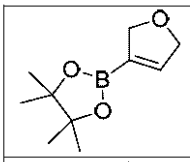
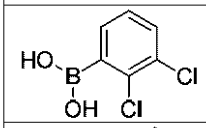
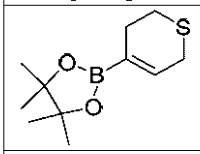
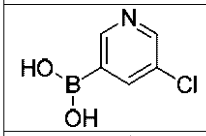
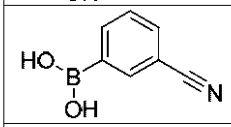
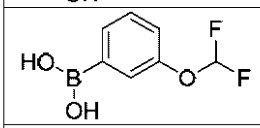
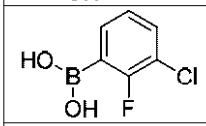
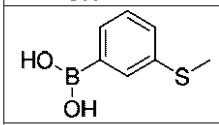
【０９６２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した：

【表７０－１】

出発物質	化合物番号	ＬＣＭＳデータ
	Ｉ－６１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４０．８（Ｍ＋Ｈ）

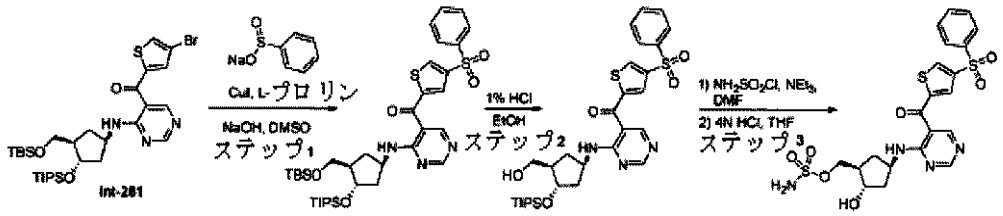
【表７０－２】

	Ｉ－１９３	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝４８０．９（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１５５	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５５６．７（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１７３	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５１０．９（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－２１０	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５２３．８（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１８５	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５１３．９（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－１１３	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５５４．８（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－８４	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５４０．８（Ｍ＋Ｈ）
	Ｉ－８１	ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝５３４．８（Ｍ＋Ｈ）

【０９６３】

実施例１９８：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（フェニルスルホニル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート　Ｉ－２００

【化２６４】



ステップ１：［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］［４－（フェニルスルホニル）－２－チエニル］メタノン

マイクロ波バイアル内に、（４－ブロモ－２－チエニル）［４－（｛（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル｝アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（Ｉｎｔ－２８１、０．４００ｇ、０．５９８ｍｍｏｌ）、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム（０．１９６ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１７．１ｍｇ、０．０８９７ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（２０．６ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）、及び水酸化ナ

トリウム（７．１８ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合固体をＤＭＳＯ（３．０ｍＬ、４２ｍｍｏｌ）中に溶解させ、アルゴンでパージし、マイクロ波内で１時間にわたって９５℃に加熱した。反応物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯシリカゲルクロマトグラフィー（２４ｇカラム、２５分かけて０～３０～５０～１００％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで溶離）によって精製して、脱保護モノアルコールを含有する粗製生成物を得た。ＬＣＭＳ（ＦＡ）：ｍ／ｚ＝７３０．２（Ｍ＋Ｈ）

【０９６４】

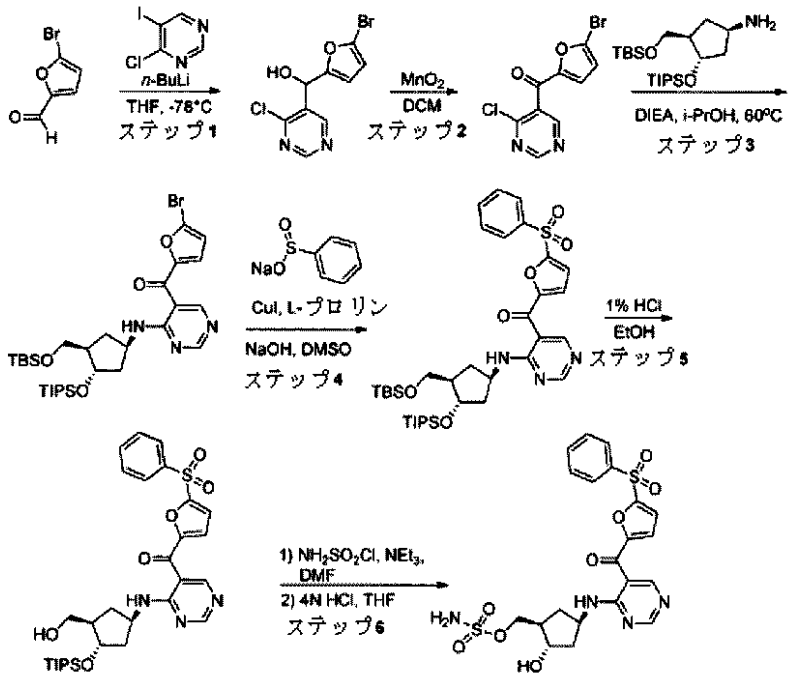
ステップ２及び３：｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－［（５－｛［４－（フェニルスルホニル）－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］シクロペンチル｝メチルスルファマート

ステップ２及び３を、実施例１３５、ステップ６及び７と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８９（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．２ Ｈｚ，１Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１ ５３９．２

【０９６５】

実施例１９９：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－（フェニルスルホニル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート。Ｉ－２３９

【化２６５】



ステップ１：（５－ブロモ－２－フリル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（３．６０ｇ、１４．８０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（

４０．０ｍＬｌ）溶液を－７８℃に冷却し、その時点で、シリンジを介して２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（７．０ｍＬ、１７．５０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。添加の終了時に、次に、シリンジを介して５－ブロモ－２－フルアルデヒド（２．０ｇ、１１．４０ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液を滴下添加し、反応物を－７８℃で１０分間にわたって撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、室温に加温し、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。層を分離し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（２５分かけて０～５０％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで溶離）によって精製して、生成物２．５ｇ（７５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０４ （ｓ，１Ｈ），８．９５ （ｓ，１Ｈ），６．２８ （ｄ，Ｊ ＝ ３．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ３．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．０８ （ｓ，１Ｈ），３．３８ （ｓ，１Ｈ）。

【０９６６】

ステップ２：（５－ブロモ－２－フリル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン

（５－ブロモ－２－フリル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノール（２．５０ｇ、８．６４ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）溶液に、MnO_2（７．５２ｇ、８６．４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、その混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、反応物を、セライトパッドで濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃで十分にすすいだ。濾液を真空中で濃縮して、生成物２．３ｇ（９３％）を得た。

【０９６７】

ステップ３：（５－ブロモフラン－２－イル）（４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）シクロペンチル）アミノ）ピリミジン－５－イル）メタノン

（５－ブロモ－２－フリル）（４－クロロピリミジン－５－イル）メタノン（２．３ｇ、８．０ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンタンアミン（４．５ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）含有イソプロピルアルコール（３０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．４８ｍＬ、２０．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で１時間にわたって加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（２５分かけて０～３０％のＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘで溶離）によって精製して、生成物３．２ｇ（６１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ９．０８ （ｓ，１Ｈ），８．８７ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６ （ｓ，１Ｈ），７．２０ （ｄ，Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．８３－４．７９ （ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２９ （ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５４ （ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４３ （ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１５ （ｍ，２Ｈ），１．７４－１．７２ （ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２３ （ｍ，１Ｈ），１．０７ （ｓ，２１Ｈ），０．８９ （ｓ，９Ｈ），０．０５ （ｓ，６Ｈ）。

【０９６８】

ステップ４、５、及び６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－ヒドロキシ－４－（｛５－［５－（フェニルスルホニル）－２－フロイル］ピリミジン－４－イル｝アミノ）シクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ４、５、及び６を、実施例１９８、ステップ１、２、及び３と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．７５ （ｓ，１Ｈ），８．６５ （ｓ，１Ｈ），８．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５ － ８．００ （ｍ，２Ｈ），７．８５ － ７．７９ （ｍ，１Ｈ），７．７６ － ７．７０ （ｍ，２Ｈ），７．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ３．８

Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，２Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．１Ｈｚ，１Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　５２３．２

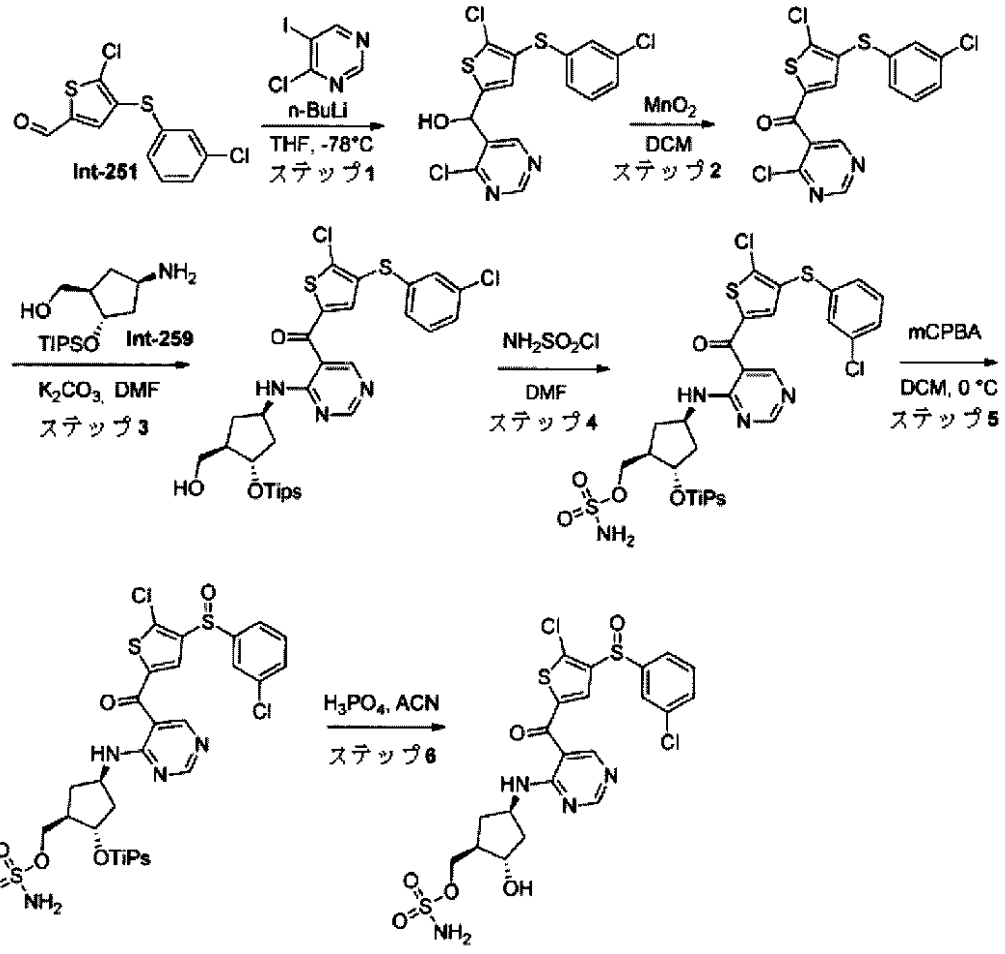
【０９６９】

実施例２００：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－９４

【化２６６】



ステップ１－４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－クロロ－４－（３－クロロフェニル）スルフィニル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ１、２、３、及び４を実施例１９８、ステップ１、２、３及び４と類似の様式で、Ｉｎｔ－２５１から開始して行って、標題化合物を得た。ステップ５は、下記に記載するとおりに行った。

【０９７０】

ステップ５：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［５－クロロ－４－（３－クロロフ

ェニル）スルフィニル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－（３－クロロフェニル）スルファニル－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート（２６８．０ｍｇ、０．３６６２ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（４６．９４６ｍＬ、７３２．３９ｍｍｏｌ）溶液をアルゴン下で、氷水浴によって０℃で冷却した。ＬＣＭＳ及びＴＬＣによって反応がほぼ完了するまで、ｍ－クロロ過安息香酸（１５７．２ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）全てを１５～２０ｍｇ（約０．２当量）ずつ３時間かけて添加した。反応物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$を添加した。反応物をＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機ポーションをブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１００％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１３６ｍｇ（５０％）をオレンジ色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ８．６９ － ８．６４ （ｍ，２Ｈ），８．２４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８ － ７．８５ （ｍ，１Ｈ），７．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．７７ － ７．７２ （ｍ，１Ｈ），７．６９ － ７．５９ （ｍ，２Ｈ），７．４４ （ｓ，２Ｈ），４．８１ － ４．７２ （ｍ，１Ｈ），４．２８ － ４．２０ （ｍ，１Ｈ），４．０８ － ３．９４ （ｍ，２Ｈ），２．３８ － ２．２９ （ｍ，１Ｈ），２．２７ － ２．１５ （ｍ，１Ｈ），２．０５ － １．９３ （ｍ，１Ｈ），１．９０ － １．８０ （ｍ，１Ｈ），１．３４ － １．２２ （ｍ，１Ｈ），１．０９ － ０．９６ （ｍ，１８Ｈ）、ＬＣＭＳ （ＡＡ）： ｍ／ｚ ＝ ７４７．２／７４９．２ （Ｍ＋Ｈ）。

【０９７１】

ステップ６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｒ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
及び
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛５－クロロ－４－［（Ｓ）－（３－クロロフェニル）スルフィニル］－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート
ステップ６を実施例１３３、ステップ８と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６７ （ｓ，２Ｈ），８．２３ （ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８ － ７．８５ （ｍ，１Ｈ），７．８２ （ｓ，１Ｈ），７．７７ － ７．７２ （ｍ，１Ｈ），７．６８ － ７．５９ （ｍ，２Ｈ），７．４１ （ｓ，２Ｈ），４．９２ － ４．８４ （ｍ，１Ｈ），４．７７ － ４．６５ （ｍ，１Ｈ），４．１１ － ４．０５ （ｍ，１Ｈ），３．９８ － ３．９０ （ｍ，２Ｈ），２．３５ － ２．２４ （ｍ，１Ｈ），２．１６ － ２．０６ （ｍ，１Ｈ），２．００ － １．８９ （ｍ，１Ｈ），１．８２ － １．７０ （ｍ，１Ｈ），１．３３ － １．２１ （ｍ，１Ｈ）），ＬＣＭＳ： （ＡＡ）Ｍ＋１ ５９１．１／５９３．１

【０９７２】

下記の表に列挙されている化合物を、上記の様式と同様の様式で、列挙されている出発物質から開始して調製した。

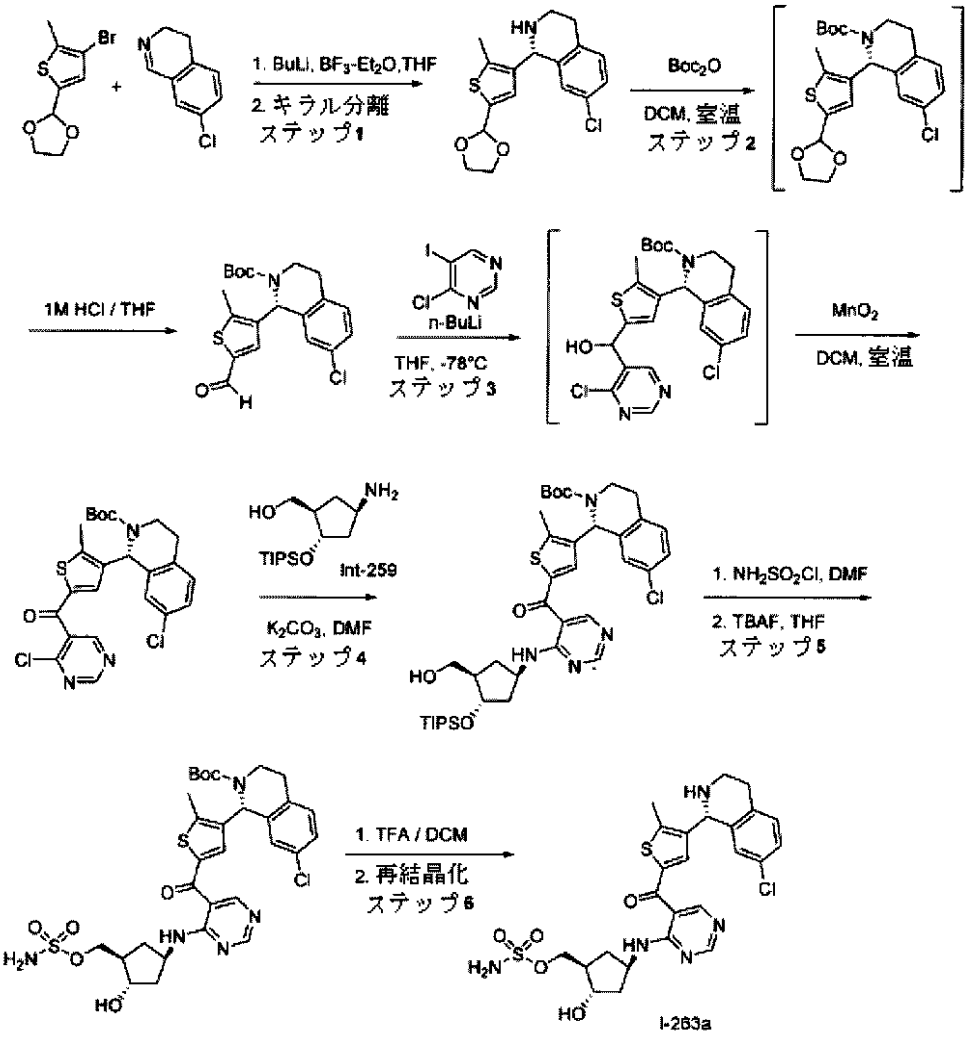
【表７１】

出発物質	化合物番号
Ｉｎｔ－２５３	Ｉ－１２２
Ｉｎｔ－２５４	Ｉ－２８
Ｉｎｔ－２５５	Ｉ－６９
Ｉｎｔ－２５６	Ｉ－６８

【０９７３】

実施例２０１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２６３ａ形態１

【化２６７】



ステップ１：（１Ｓ）－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン及び（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（９０．３ｇ、３６２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５００ｍＬ）溶液に、－７８℃、$Ｎ_2$雰囲気下で、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ（１９３ｍＬ、４８３ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を－７８℃で２０分間にわたって撹拌した。別の反応容器に、７－クロロ－３，４－ジヒドロイ

ソキノリン（４０ｇ、２４２ｍｍｏｌ）を装入し、内容物をＴＨＦ（１．３Ｌ）中に溶解させた。この溶液に、－３０℃でBF_3－Et_2O（３２．８ｍＬ、２６５．７ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その溶液を１０分間にわたって撹拌した。この混合物に、カニューレを介して、予めリチウム化しておいた混合物を滴下添加し、生じた混合物を－３０℃で３０分間にわたって撹拌した。次いで、反応混合物を０℃に加温し、１時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。上記手順を、同じスケールでさらに2回行った。次いで、全部で3回の手順から得た残渣を合わせ、８５／１５～０／１００へのペンタン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体を得た。生じた固体をペンタンで洗浄して、ラセミ混合物（１１０ｇ、４５％）を黄色の固体として得た。そのラセミ混合物を、キラルクロマトグラフィー（ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ５０×３００ｍｍ、３５／６５の０．１％NH_4OH含有ＭｅＯＨ／CO_2を使用、２００ｍＬ／分、１０ＭＰａ）によって、個々の構成要素の鏡像異性体に分離して、（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン５１．５ｇ（９９．７％ｅｅ）を第１溶離液（保持時間３．７分、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）　Ｍ＋１　３３６．０）として、及び（１Ｓ）－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン５０．０ｇ（９９．７％ｅｅ）を第２溶離液（保持時間４．８分、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）　Ｍ＋１　３３６．０）として得た。

【０９７４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチル－３－チエニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（４８ｇ、１４２ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（７００ｍＬ）溶液に、Boc_2O（３４ｇ、１５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３時間にわたって室温で撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。任意選択により、この段階でｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－１－（５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－メチルチオフェン－３－イル）－７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラートを単離してもよい。残渣をＴＨＦ（７２０ｍＬ）中に溶解させ、その溶液に、１．０ＭのＨＣｌ含有H_2O（３６０ｍＬ、３６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間にわたって室温で撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（６００ｍＬ）の添加によってクエンチし、真空中で濃縮して、ＴＨＦを除去した。生じた混合物をＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製固体を、シリカゲルクロマトグラフィー（３３０ｇカラム、９５／５～８５／１５へのペンタン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離）によって精製して、標題化合物５４ｇ（８１％）を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）　δ　９．６４　（ｓ，　１　Ｈ）　７．０６　－　７．２４　（ｍ，　３　Ｈ）　６．９４　（ｓ，　１　Ｈ）　６．３０　（ｓ，　１　Ｈ）　４．０５　－　４．２０　（ｍ，　１　Ｈ）　３．０７　－　３．１３　（ｍ，　１　Ｈ）　２．９０　－　３．０４　（ｍ，　１　Ｈ）　２．７０　－　２．７８　（ｍ，　１　Ｈ）　２．６６　（ｓ，　３　Ｈ）　１．５０　（ｓ，　９　Ｈ）。代替として、溶媒は、ジクロロメタン、ＴＨＦ、ＭｅＴＨＦ、及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルのいずれか１種または複数種を含んでよい。Boc_2Oと反応させるための溶媒または溶媒システムは、ＨＣｌと反応させるための溶媒または溶媒システムと同じでも異なってもよい。

【０９７５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

４－クロロ－５－ヨードピリミジン（２７．８５ｇ、１１６ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（２８０ｍＬ）溶液をドライアイス／ＭｅＯＨ浴で－７８℃に冷却した。その溶液に、２．５０Ｍのｎ－ＢｕＬｉ含有ヘキサン（９３ｍＬ、２３３ｍｍｏｌ）を滴下添加し、その混合物を１５分間にわたって－７８℃で撹拌した。その混合物に、－７５℃でｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２７ｇ、６８．５ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（９０ｍＬ）溶液を滴下添加し、生じた混合物を１０分間にわたって－４０℃で撹拌し、続いて、３０分間にわたって２６℃で撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液（５６０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、くり色の油９０ｇを得、これを、さらに精製せずに使用した。このステップは、マグネシウム－ハロゲン交換（イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体など）を使用して行うこともできる。代替として、この変換のための溶媒は、ＭｅＴＨＦを含んでよい。この反応は、０℃～室温で行うこともできる。粗製混合物を３つのポーション（それぞれ３０ｇ、５９ｍｍｏｌ）に分け、各ポーションをＤＣＭ（５００ｍＬ）中に溶解させた。各溶液に、酸化マンガン（ＩＶ）（８６．７ｇ、１ｍｏｌ）を添加し、反応物を３０℃で４時間にわたって撹拌し、その時点で、それらを合わせ、セライトパッドで濾過した。濾過ケークをＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１００／１、５００ｍＬ×３）ですすいだ。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、９０／１０～８５／１５へのペンタン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物４０ｇ（２ステップで５８％）を薄黄色の固体として得た。ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－（５－（（４－クロロピリミジン－５－イル）（ヒドロキシ）メチル）－２－メチルチオフェン－３－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラートの酸化は、ＴＥＭＰＯ／ＮａＣｌＯ反応条件を使用して行うこともできる。ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋Ｎａ　５２２．６。

【０９７６】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－（４－クロロピリミジン－５－カルボニル）－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２５．０ｇ、４９．６ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（５０．０ｍＬ、６４６ｍｍｏｌ）溶液に、室温で［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－アミノ－２－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］メタノール（Ｉｎｔ－２５９、１８．５ｇ、６４．３ｍｍｏｌ）を、続いて、K_2CO_3（１７．２ｇ、１２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５時間にわたって撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、ＤＭＦを除去した。残渣に、水４００ｍＬを添加し、その混合物をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣に、８０／２０～５０／５０へのヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行った。副産物を含有する画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって複数回精製した。純粋な生成物画分を合わせ、真空中で濃縮して、標題化合物３２．６ｇ（８４％）を薄黄色の非晶質固体として得た。この反応は、ＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ＮＭＭ、及びピリジンの１種または複数種などの塩基を用いて実行することもできる。この変換のために、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＤＣＭ、トルエン、酢酸エチル、ＡＣＮ、ＤＭＥ、ＮＭＰ、ジオキサン、及びＤＭＳＯなどの他の溶媒を使用することもできる。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　ｐｐｍ　８．５５　（ｓ，　１Ｈ）　８．４４　（ｓ，　１Ｈ）　８．２１　（ｄ，　Ｊ＝７．５３　Ｈｚ，　１Ｈ）　７．２３　－　７．３０　（ｍ，　２Ｈ）　７．１３　（ｓ，　１Ｈ）　７．０６　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）　６．３３　（ｓ，　１Ｈ）　４．６１　－　４．７４

（ｍ，２Ｈ）４．１８－４．２４（ｍ，１Ｈ）３．９５－４．０３（ｍ，１Ｈ）３．３３－３．４３（ｍ，２Ｈ）３．０９－３．２０（ｍ，１Ｈ）２．７８－２．８６（ｍ，２Ｈ）２．５９（ｓ，３Ｈ）２．２７（ｄｔ，Ｊ＝１２．９２，８．０９Ｈｚ，１Ｈ）１．８８－１．９８（ｍ，２Ｈ）１．６８－１．７９（ｍ，１Ｈ）１．４１（ｓ，９Ｈ）１．１９－１．２６（ｍ，１Ｈ）０．９９－１．０５（ｍ，２１Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１７５５．３。

【０９７７】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－トリイソプロピルシリルオキシ－シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（３２．５ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（１００ｍＬ、１．２９ｍｏｌ）溶液に、氷／水浴を用いて０℃で、塩化スルファモイル（１０．１ｇ、８４．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５分間にわたって室温で撹拌した。反応物を、氷／水浴を用いて０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によってクエンチした。生じた混合物をＥｔＯＡｃ（×４）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＴＨＦ（２００ｍＬ）中に溶解させ、その溶液に、室温でＴＢＡＦ－水和物（１７．０ｇ、６３．７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を４０℃に加熱し、２時間にわたって撹拌した。反応物を水（５００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×４）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、１００／０～９５／５へのＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって部分的に精製した。混合画分を、９９／１のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を合わせ、真空中で濃縮して、所望の化合物３０．０ｇ（８８％）を薄黄色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ ８．５７（ｓ，１Ｈ）８．４５（ｓ，１Ｈ）８．１７（ｄ，Ｊ＝７．５３ Ｈｚ，１Ｈ）７．４３（ｓ，２Ｈ）７．２３－７．３１（ｍ，２Ｈ）７．１３（ｓ，１Ｈ）７．０７（ｂｒｓ，１Ｈ）６．３３（ｓ，１Ｈ）４．８７（ｂｒｄ，Ｊ＝４．５２ Ｈｚ，１Ｈ）４．６０－４．７２（ｍ，１Ｈ）３．８８－４．１１（ｍ，４Ｈ）３．０９－３．２１（ｍ，１Ｈ）２．７７－２．８６（ｍ，２Ｈ）２．５９（ｓ，３Ｈ）２．２２－２．３２（ｍ，１Ｈ）２．０３－２．１４（ｍ，１Ｈ）１．８７－１．９６（ｍ，１Ｈ）１．６８－１．７７（ｍ，１Ｈ）１．４１（ｓ，９Ｈ）１．２２－１．３０（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１６７８．２。

【０９７８】

ステップ６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２６３ａ形態１

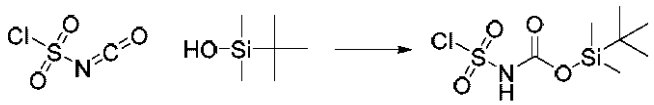
２Ｌ丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ）－７－クロロ－１－［５－［４－［［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］アミノ］ピリミジン－５－カルボニル］－２－メチル－３－チエニル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（４７．４ｇ、５８．０ｍｍｏ

１）を装入し、内容物をＤＣＭ（５０．０ｍＬ）中に溶解させた。その混合物を氷／水浴を用いて０℃で冷却し、次いで、その反応容器に、ＴＦＡ（５０．０ｍＬ、６６１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間にわたって室温で撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、その混合物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭと共に２回共沸させた。生じた残渣を、飽和$NaHCO_3$水溶液の添加によって塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（×４）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣を、３％NH_4OH：５％ＭｅＯＨ：４２％ＤＣＭ：５０％ＭｅＣＮで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって部分的に精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣を少量のカラム溶離液中に溶解させ、次いで、その溶液を４つのポーションに分けた。各ポーションを、３％NH_4OH：５％ＭｅＯＨ：４２％ＤＣＭ：５０％ＭｅＣＮで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、真空中で濃縮した。ゴム状の残渣に、ＭｅＯＨ２００ｍＬを添加し、続いて、CH_3CN１．４Ｌを緩徐に添加し、生じた溶液を室温で３日間にわたって緩徐に撹拌した。生じた懸濁液を、ガラスフリット漏斗で濾過し、濾過ケークをCH_3CNですすぎ、次いで、４０℃で５日間にわたって真空中で乾燥させて、標題化合物２６．５ｇを得た。母液を真空中で濃縮し、残渣を、３％NH_4OH：５％ＭｅＯＨ：４２％ＤＣＭ：５０％ＭｅＣＮ混合溶液で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって再精製した。純粋な画分を合わせ、真空中で濃縮した。残渣に、ＭｅＯＨ２０ｍＬを添加し、続いて、CH_3CN５００ｍＬを添加し、生じた混合物を終夜、室温で、ゆっくりと撹拌しながら沈降させた。生じた懸濁液を濾過した後に、濾過ケークを乾燥炉内にて４０℃で５日間にわたって乾燥させて、追加の標題化合物６．３ｇ（合計３２．８ｇ）をＩ－２６３ａ形態１として得た。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ｐｐｍ ８．６１ （ｓ，１Ｈ） ８．５２ （ｓ，１Ｈ） ７．２７ （ｓ，１Ｈ） ７．１６ （ｄ，Ｊ＝１．００ Ｈｚ，２Ｈ） ６．６９ － ６．７１ （ｍ，１Ｈ） ５．２２ （ｓ，１Ｈ） ４．７０ － ４．８２ （ｍ，１Ｈ） ４．１１ － ４．２３ （ｍ，３Ｈ） ３．２４ － ３．３０ （ｍ，１Ｈ） ２．９６ － ３．１２ （ｍ，２Ｈ） ２．７６ － ２．８６ （ｍ，１Ｈ） ２．６０ （ｓ，３Ｈ） ２．４３ － ２．５３ （ｍ，１Ｈ） ２．２０ － ２．２９ （ｍ，１Ｈ） ２．０８ － ２．１６ （ｍ，１Ｈ） １．８７ （ｄｔ，Ｊ＝１４．８７，６．８７ Ｈｚ，１Ｈ） １．４０ （ｄｔ，Ｊ＝１３．０５，９．１６ Ｈｚ，１Ｈ）。１３Ｃ ＮＭＲ （１０１ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １８５．４０，１６０．２４，１５９．２３，１５７．７５，１４６．６２，１４２．４４，１４０．４１，１３８．０４，１３６．５３，１３４．４７，１３１．００，１２９．９２，１２６．１１，１２６．０８，１１１．７９，７１．２９，７０．４６，５４．５９，４８．７４，４５．８８，４２．１０，４０．５８，３３．９５，２８．４２，１３．８２．ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ－１ ５７６．４。元素分析。$C_{25}H_{28}ClN_5O_5S_2$での計算値：Ｃ、５１．９４、Ｈ、４．８８、Ｎ、１２．１１。実測値：Ｃ、５１．９１、Ｈ、４．８１、Ｎ、１２．１５。

【０９７９】

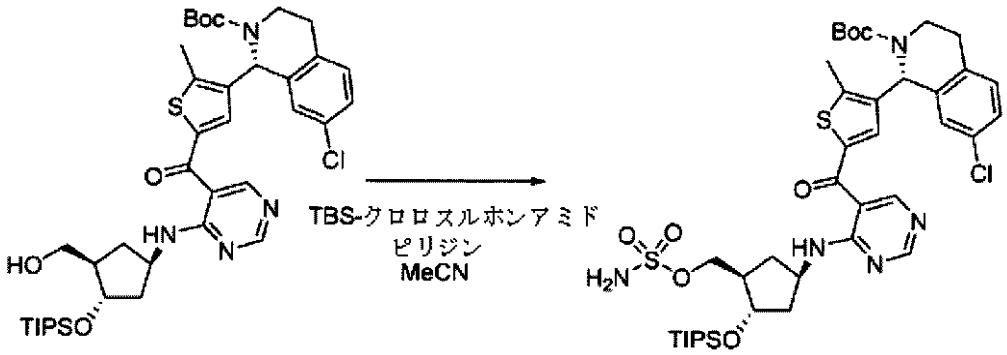
ＸＲＰＤデータを、図２において示す。ＸＲＰＤパターンは、ＬｙｎｘＥｙｅ検出器及び銅Ｋ－アルファ（Ｃｕ Ｋα）放射線を備えたＢｒｕｋｅｒ ＡＸＳ Ｄ８ ＡｄｖａｎｃｅＸ線回折計を使用して４０ｋＶ及び４０ｍＡで収集した。粉末サンプルをサンプルホルダーの中心で静かに平らにして、回折計測のために表面を平滑にした。５０ｍｍ直径のポリメチルメタクリラートサンプルホルダーを使用した。２θ／θロックド・カップルド角度（ｌｏｃｋｅｄ ｃｏｕｐｌｅｄ ａｎｇｌｅ）を使用して、０．０２５°２θのステップサイズ及び１ステップ当たり０．４秒のデータ収集時間で、サンプルを、２．９°～２９．６°２θの連続的なスキャンとして行った。すべてのデータ分析を、ＤＩＦＦＲＡＣ．ＥＶＡ（バージョン２．１）ソフトウェア（Ｂｒｕｋｅｒ ＡＸＳ）を使用して行った。

【０９８０】
ＤＳＣ及びＴＧＡサンプル実行のために使用された装置は、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、ＤＳＣモデルＱ２００またはＱ２０００、及びＴＧＡモデルＱ５００またはＱ５０００であった。
【０９８１】
ＤＳＣでは、サンプル（１～２ｍｇ）を、ピンホールキャップ（ｐｉｎｈｏｌｅ　ｌｉｄ）を備えたアルミニウムパン内に密閉した。サンプルを、１０℃／分の傾斜速度で２５℃～３５０℃へと加熱し、その間、窒素サンプルパージを５０ｍＬ／分で一定に維持した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　ｓｏｆｔｗａｒｅ　ｆｏｒ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（バージョン５．３．５）を使用して収集し、データ分析を、Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　２０００（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して行った。
【０９８２】
ＴＧＡでは、開放型白金製パン内のサンプル（５～１０ｍｇ）を、６０ｍＬ／分で窒素サンプルをパージしながら、１０℃／分の傾斜速度で２５℃～３５０℃へと加熱した。データを、Ｔｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　ｓｏｆｔｗａｒｅ　ｆｏｒ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ（バージョン５．３．５）を使用して収集し、データ分析を、Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　２０００（ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して行った。
【０９８３】
７８０ｎｍレーザーを備えたＤＸＲラマン顕微鏡（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、ラマンスペクトルを決定した。アルミニウムパンサンプルホルダー上に散布された少量のサンプルを、Ｏｌｙｍｐｕｓ顕微鏡で１０倍対物倍率で観察した。５０μｍピンホール装置を使用して、スペクトルを、３５００～５０ｃｍ$^{-1}$の波数範囲で収集した。ＯＭＩＮＩＣ８ソフトウェア、バージョン８．３．１０３（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、スペクトル分析を行った。
【０９８４】
ＤＳＣデータは図４に示し、ＴＧＡは図５に示し、ラマンデータは図６～７に示す。
【０９８５】
下記は、ステップ５及び６の代替案である。
【化２６８】



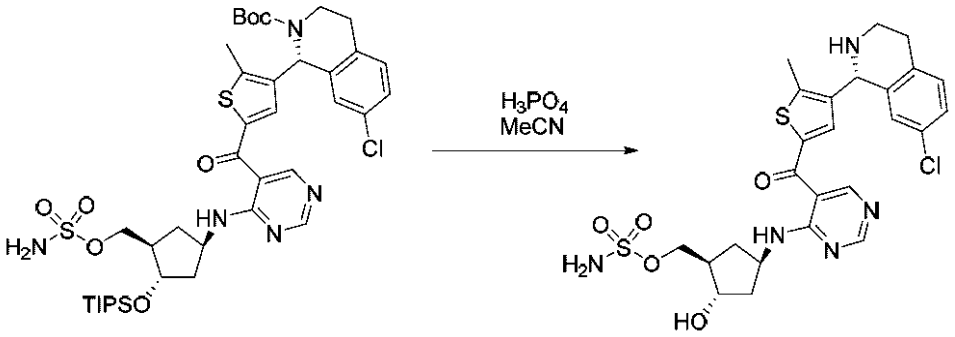
イソシアン酸クロロスルホニル（６．６７ｇ、４７．１ｍｍｏｌ）含有アセトニトリル（４７．１ｍＬ、９０１．８ｍｍｏｌ）溶液に、０℃でＴＢＳ－シラノール（６．５０ｇ、４９ｍｍｏｌ）を添加し、その間、温度を１０℃未満に維持する。その混合物を０～１０℃で３０分間にわたって撹拌し、試薬を、アセトニトリル中で１Ｍ溶液として使用するために用意する。試薬（ＴＢＳ－クロロスルホンアミド）は、溶液中で２４時間にわたって安定している。

【化２６９】



無水溶媒及び試薬を使用し、反応を窒素雰囲気下で実施した。ピリジン（３．８５ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）を、１０℃でｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－７－クロロ－１－（５－（４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）シクロペンチル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニル）－２－メチルチオフェン－３－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（１１．２ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）含有ＮＭＰ（２２．４ｍＬ、２３３ｍｍｏｌ）溶液に添加する。ＴＢＳ－クロロスルホンアミド（４７．１ｍＬ、４７．１ｍｍｏｌ）を添加し、その間、温度を１５℃未満に維持する。ＨＰＬＣによって、反応の完了をモニターする。反応は、１５分以内に完了に達する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出する。有機層を分離し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、蒸留によって、溶媒をアセトニトリル（３０ｍＬ）に交換する。脱保護に進む。

【化２７０】



【０９８６】

粗製ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－７－クロロ－１－（２－メチル－５－（４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（（スルファモイルオキシ）メチル）－４－（（トリイソプロピルシリル）オキシ）シクロペンチル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニル）チオフェン－３－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（１３．１ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）混合物を１０℃に冷却する。反応混合物にリン酸（３３．６ｍＬ、６１０ｍｍｏｌ）を添加し、その間、温度を１５℃未満に維持する。その混合物を周囲温度に加温する。ＨＰＬＣによって反応の完了をモニターする。反応は、約６時間で完全な変換に達する。反応混合物に水（５０ｍＬ）及びＴＨＦ（２００ｍＬ）を添加する。１５％炭酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）を添加して、ｐＨを６～７に調節する。添加の間に、激しいガス放出が起こるため、適切な速度で添加して、ガス放出及び発泡を制御する。有機相及び水相を分離する。有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄する。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、３５％の３％NH_4OH、５％ＭｅＯＨ、４２％ＤＣＭ、５０％ＭｅＣＮ：５０％ＭｅＣＮ、５０％ＤＣＭ～５０％の３％NH_4OH、５％ＭｅＯＨ、４２％ＤＣＭ、５０％ＭｅＣＮ：５０％Ｍｅ

ＣＮ、５０％ＤＣＭへの勾配で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって部分的に精製した。純粋な画分を合わせ、真空中で濃縮した。粗製（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマートを予め混合しておいた７：１のアセトニトリル：メタノール溶液（９０ｍＬ）中に溶解させる。その混合物に、（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート形態１（４５ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を播種する。その混合物を１６時間にわたって撹拌すると、スラリーが発生する。その懸濁液を濾過し、湿ったケークをＭｅＣＮ（２０ｍＬ、２×）で２回洗浄する。真空下、３５℃で恒量まで乾燥させて、所望の化合物４．９ｇ（５４％）を薄黄色の結晶質固体として得る。１Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ｐｐｍ ８．６１ （ｓ，１Ｈ） ８．５２ （ｓ，１Ｈ） ７．２７ （ｓ，１Ｈ） ７．１６ （ｄ，Ｊ＝１．００ Ｈｚ，２Ｈ） ６．６９ － ６．７１ （ｍ，１Ｈ） ５．２２ （ｓ，１Ｈ） ４．７０ － ４．８２ （ｍ，１Ｈ） ４．１１ － ４．２３ （ｍ，３Ｈ） ３．２４ － ３．３０ （ｍ，１Ｈ） ２．９６ － ３．１２ （ｍ，２Ｈ） ２．７６ － ２．８６ （ｍ，１Ｈ） ２．６０ （ｓ，３Ｈ） ２．４３ － ２．５３ （ｍ，１Ｈ） ２．２０ － ２．２９ （ｍ，１Ｈ） ２．０８ － ２．１６ （ｍ，１Ｈ） １．８７ （ｄｔ，Ｊ＝１４．８７，６．８７ Ｈｚ，１Ｈ） １．４０ （ｄｔ，Ｊ＝１３．０５，９．１６ Ｈｚ，１Ｈ）。１３Ｃ ＮＭＲ （１０１ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ １８５．４０，１６０．２４，１５９．２３，１５７．７５，１４６．６２，１４２．４４，１４０．４１，１３８．０４，１３６．５３，１３４．４７，１３１．００，１２９．９２，１２６．１１，１２６．０８，１１１．７９，７１．２９，７０．４６，５４．５９，４８．７４，４５．８８，４２．１０，４０．５８，３３．９５，２８．４２，１３．８２。

【０９８７】

実施例２０１Ｂ：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－２６３ａ形態３

５０ｍｍクエン酸緩衝液（１５ｍＬ、ｐＨ＝４．５）に、室温で無水（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート（１５０ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）を添加した。そのスラリーを、５日間にわたって混合する（振盪または撹拌棒）。その懸濁液を濾過し、湿ったケークを水（０．３ｍＬ、２×）で２回洗浄する。真空下、３０℃で恒量まで乾燥させて、所望の化合物５１ｍｇ（３４％）を薄黄色の結晶（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート水和物形態３として得る。

【０９８８】

実施例２０２：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－２５７ｂ形態１

｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［（５－｛［４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１

Ｈ－イソクロメン－１－イル）－５－メチル－２－チエニル］カルボニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－２－ヒドロキシシクロペンチル｝メチルスルファマート（実施例１３２のもの、２．５ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（９０ｍＬ）とＤＣＭ（１０ｍＬ）との混合溶液中に溶解させた。その溶液を、シリンジフィルターで濾過し、その混合物を４日間にわたって沈降させた。次いで、母液をピペットによって除去し、生じた固体を少量のＭｅＯＨですすぎ、次いで、真空中で乾燥させた。固体を小さなバイアルに移し、さらに、真空中、４５℃で１０日間にわたって乾燥させて、標題化合物１．５６ｇを結晶質固体（針状物）（Ｉ－２５７ｂ形態１）として得た。ＸＲＰＤデータは図１に示す。Ｉ－２５７ｂ形態１についてのＤＳＣデータは、図８に示し、ＴＧＡは、図９に示し、ラマンデータは、図１０～１１に示す。ＸＲＰＤパターン収集、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及びラマン分光法のための手順は、実施例２０１において記載したとおりであった。１Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　ｐｐｍ　８．６１　（ｓ，　１　Ｈ）　８．５９　（ｓ，　１　Ｈ）　８．１９　（ｄ，　Ｊ＝７．５３　Ｈｚ，　１　Ｈ）　７．４４　（ｓ，　２　Ｈ）　７．３６　（ｓ，　１　Ｈ）　７．２２　－　７．３０　（ｍ，　２　Ｈ）　６．７５　（ｓ，　１　Ｈ）　５．９１　（ｓ，　１　Ｈ）　４．８８　（ｄ，　Ｊ＝４．５２　Ｈｚ，　１　Ｈ）　４．６９　（ｓｘｔ，　Ｊ＝８．０８　Ｈｚ，　１　Ｈ）　４．０５　－　４．１７　（ｍ，　２　Ｈ）　３．９１　－　４．０１　（ｍ，　２　Ｈ）　３．７８　－　３．８８　（ｍ，　１　Ｈ）　２．９５　－　３．０９　（ｍ，　１　Ｈ）　２．７７　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ＝１６．６９　Ｈｚ，　１　Ｈ）　２．４８　（ｓ，　３　Ｈ）　２．２６　－　２．３７　（ｍ，　１　Ｈ）　２．０６　－　２．１７　（ｍ，　１　Ｈ）　１．９０　－　１．９９　（ｍ，　１　Ｈ）　１．７０　－　１．８０　（ｍ，　１　Ｈ）　１．２７　（ｄｔ，　Ｊ＝１２．６７，　９．２９　Ｈｚ，　１　Ｈ）。ＬＣＭＳ：　（ＦＡ）　Ｍ＋１　５７９．１。

【０９８９】

実施例２０３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－２５６ｂ形態１

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－ヒドロキシシクロペンチル］メチルスルファマート（８６％ｄｅ、９８７ｍｇ、実施例１３１のもの）含有CH_2Cl_2（４０．０ｍＬ）溶液に、ヘキサン（２５．０ｍＬ）を緩徐に添加し、白色の懸濁液を得た。懸濁液に、その懸濁液が再度透明な溶液になるまでCH_2Cl_2を滴下添加した（１０．０ｍＬ）。１９時間にわたって室温で撹拌した後に、沈澱固体を濾過によって収集し、少量のCH_2Cl_2及びEt_2Oで洗浄し、真空中、４５℃で乾燥させて、薄黄色の固体７９９ｍｇをＩ－２５６ｂ形態１として得た。ＸＲＰＤデータは図３に示す。ＤＳＣデータは図１２に示し、ＴＧＡは図１３に示す。ＸＲＰＤパターン収集、ＤＳＣ、及びＴＧＡのための手順は、実施例２０１において記載したとおりであった。Ｉ－２５６ｂのジアステレオマー純度を、ＨＰＬＣ（７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、１．０ｍＬ／分で６０分間にわたって、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣカラム（４．６×２５０ｍｍ）を使用）：２３．３分（マイナージアステレオマー）及び３２．１分（メジャージアステレオマー、Ｉ－２５６ｂ）によって９２．７％ｄｅであると決定した。

【０９９０】

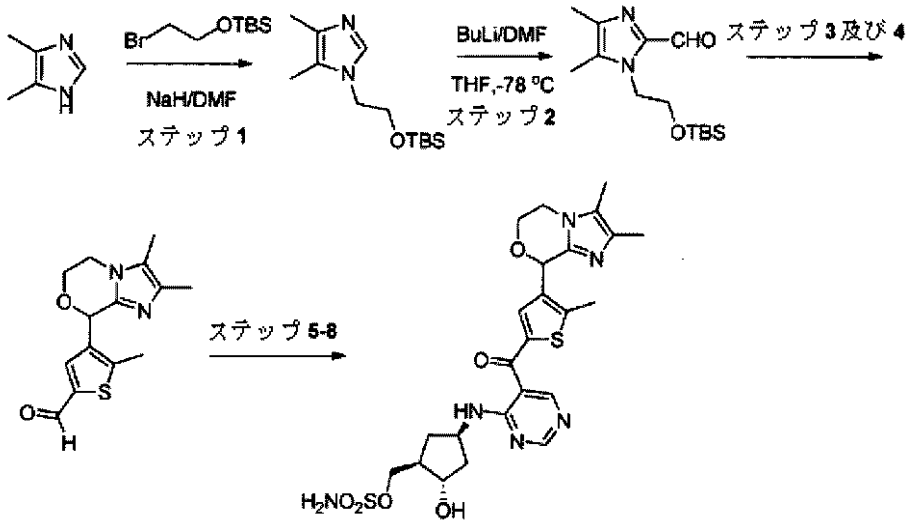
実施例２０４：（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジメチル－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート

及び

（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｓ）－２，３－ジメチル－６，８－ジ

ヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート　Ｉ－３５６

【化２７１】



ステップ１：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール

４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾールヒドロクロリド（２．９４ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）含有Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０．０ｍＬ、３８７ｍｍｏｌ）溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（３．５５ｇ、８８．７ｍｍｏｌ）を緩徐に添加し、その溶液を３０分間にわたって０℃で撹拌した。ヨウ化カリウム（４．４１７ｇ、２６．６１ｍｍｏｌ）及び（２－ブロモエトキシ）－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラン（６．３６５ｇ、２６．６１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を撹拌しながら３０分かけて室温に加温した。反応物をメタノール（３ｍＬ）でクエンチし、水（１５０ｍｌ）で希釈した。生じた水性混合物を酢酸エチル（３×７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機ポーションをブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％ＭｅＯＨ含有ＥｔＯＡｃ）によって精製して、標題化合物４．３４ｇ（７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　７．３３　－　７．３９　（ｍ，　１　Ｈ）　３．８７　－　３．９３　（ｔ，　２　Ｈ）　３．７３　－　３．８４　（ｔ，　２　Ｈ）　２．１３　－　２．１８　（ｓ，　３　Ｈ）　２．１２　（ｓ，　３　Ｈ）　０．８５　（ｓ，　９　Ｈ）　－０．０４　（ｓ，　６　Ｈ）。

【０９９１】

ステップ２：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド

１－（２－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－４，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（２．３６ｇ、９．２８ｍｍｏｌ）含有テトラヒドロフラン（１００．０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却した。２．５０Ｍ　ｎ－ブチルリチウム含有ヘキサン（５．５６ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）を滴下添加し、続いて、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０３ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応混合物を、撹拌しながら３０分かけて室温に加温した。反応物を、ＴＨＦ（１ｍｌ）中の溶液としての酢酸（１．１１ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）でクエンチした。反応混合物を真空中で濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物２．４３ｇ（９３％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　９．５６　－　９．７０　（ｍ，　１　Ｈ）　４．３７　（ｔ，　Ｊ＝５．２７　Ｈｚ，　２　Ｈ）　３．８８　（ｔ，　Ｊ＝５．

２７　Ｈｚ，　２　Ｈ）　２．２５　（ｓ，　４　Ｈ）　２．２４　（ｓ，　３　Ｈ）　０．７９　（ｓ，　１０　Ｈ）　－０．１３　（ｓ，　６　Ｈ）。

【０９９２】

ステップ３及び４：４－（２，３－ジメチル－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド

ステップ３及び４を、実施例９６、ステップ１及び２と類似の様式で行った。

【０９９３】

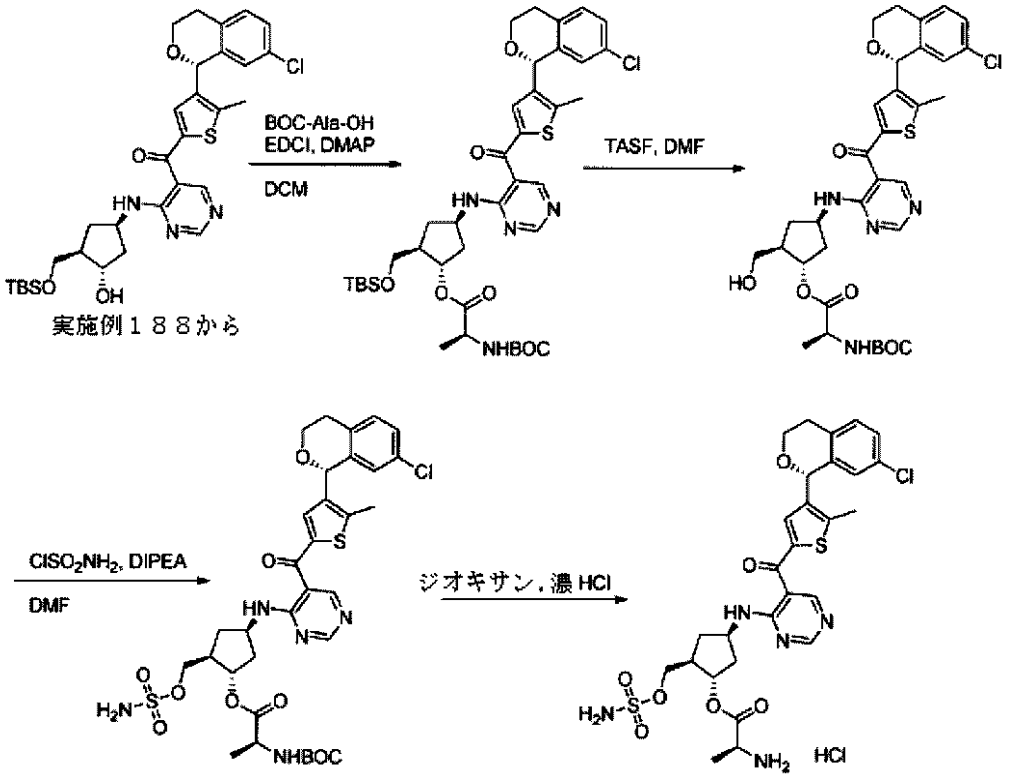
ステップ５～８：（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジメチル－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート及び（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（（Ｓ）－２，３－ジメチル－６，８－ジヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート

ステップ５、６、７、及び８を実施例１３２、ステップ７、８、９、及び１０と類似の様式で行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）　δ　ｐｐｍ　８．７１　（ｓ，　１　Ｈ）　８．５８　（ｓ，　１　Ｈ）　８．３０　（ｓ，　１　Ｈ）　７．４２　（ｄ，　Ｊ＝１．００　Ｈｚ，　１　Ｈ）　５．９４　（ｓ，　１　Ｈ）　４．７３　－　４．８５　（ｍ，　１　Ｈ）　４．３１　－　４．３９　（ｍ，　１　Ｈ）　３．９５　－　４．２３　（ｍ，　６　Ｈ）　２．４５　－　２．５７　（ｍ，　４　Ｈ）　２．２４　－　２．３２　（ｍ，　１　Ｈ）　２．２０　（ｓ，　３　Ｈ）　２．１３　（ｓ，　３　Ｈ）　１．８６　－　１．９７　（ｍ，　１　Ｈ）　１．４３　（ｍ，　１　Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）　Ｍ＋１　５６３

【０９９４】

実施例２０５：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］（２Ｓ）－２－アミノプロパノアート、ヒドロクロリドＩ－３６２

【化２７２】

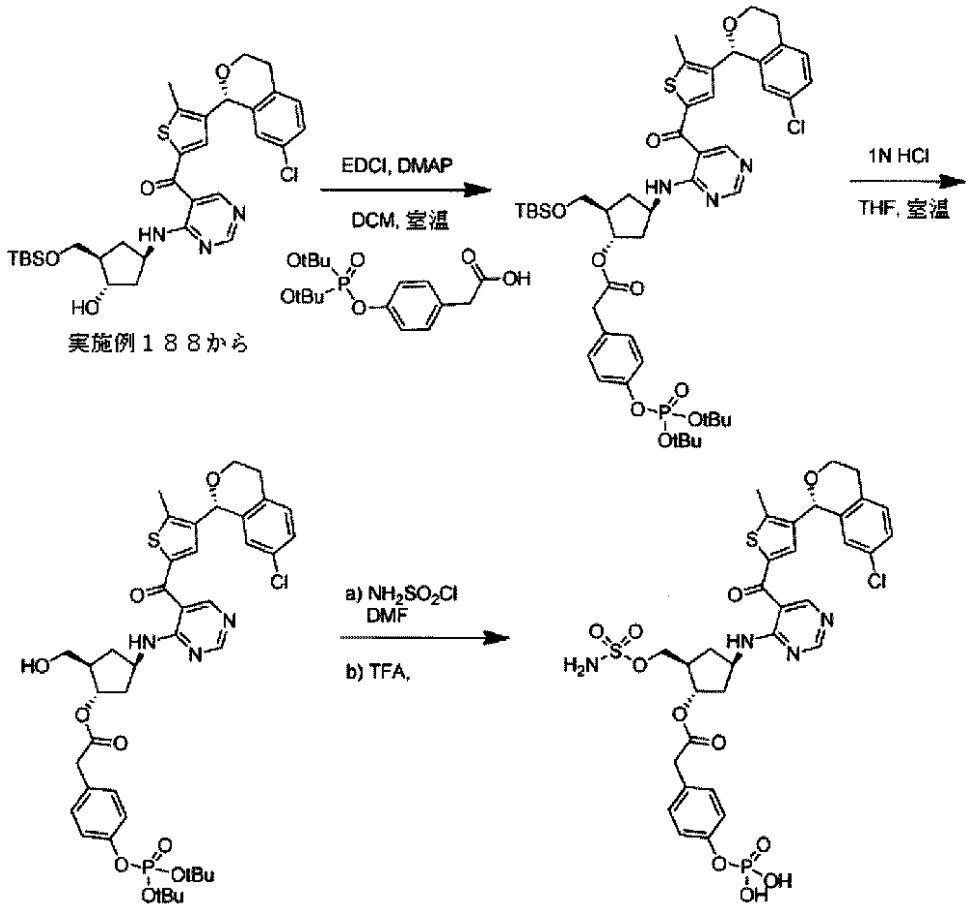


この化合物を、実施例１８８、ステップ３～６と類似の様式で、ステップ３においてＢｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨの代わりにＢｏｃ－Ａｌａ－ＯＨを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．７２　（ｓ，　１Ｈ），　８．６３　－　８．５５　（ｍ，　２Ｈ），　８．３９　－　８．２８　（ｍ，　３Ｈ），　７．２　（　ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　７．４６　（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　６．７１　（ｓ，　１Ｈ），　５．９０　（ｓ，　１Ｈ），　５．１１　－　５．０５　（ｍ，　１Ｈ），　４．８１　－　４．７１　（ｍ，　１Ｈ），　４．２０　－　３．７４　（ｍ，　１１Ｈ，プロトンは広範な酸$Ｈ_{2}Ｏ$ピークとオーバーラップしている），　３．８８　－　３．７９　（ｍ，　２Ｈ），　３．０８　－　２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　２．８１　－　２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．４８　（ｍ，　５Ｈ），　２．３８　－　２．２９　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　２．０２　（ｍ，　２Ｈ），　１．５３　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．４１　（ｄ，　Ｊ＝７．３　Ｈｚ，　３Ｈ）、ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　　５７９．１

【０９９５】

実施例２０６：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］（２Ｓ）－２－アミノプロパノアート、ヒドロクロリドＩ－３６４

【化２７３】



ステップ１：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］シクロペンチル］２－（４－ジｔｅｒｔ－ブトキシホスホリルオキシフェニル）アセート

（４－｛［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝メチル）－４－ヒドロキシシクロペンチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝メタノン（実施例１８８のもの、３００．０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１５．０ｍＬ、２３４ｍｍｏｌ）溶液に、室温で２－（４－ジｔｅｒｔ－ブトキシホスホリルオキシフェニル）酢酸（２０２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（５９．７ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及びＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（１３１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を４時間にわたって撹拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）中に溶解させた。生じた溶液を、０．３Ｎ ＨＣｌ（７０ｍＬ）で２回、続いて、飽和ＮａＨＣＯ$_3$及びブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、９０／１０～６０／４０へのＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物１８１ｍｇをオフホワイト色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．６１（ｓ，１Ｈ）８．５８（ｓ，１Ｈ）８．１７（ｄ，Ｊ＝７．２８Ｈｚ，１Ｈ）７．３４（ｓ，１Ｈ）７．２０－７．３０（ｍ，４Ｈ）７．１１（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ）６．７３（ｓ，１Ｈ）５．９０（ｓ，１Ｈ）４．９３－５．００（ｍ，１Ｈ）４．５６－４．６７（ｍ，１Ｈ）４．０７－４．１６（ｍ，１Ｈ）３．７７－３．８７（ｍ，１Ｈ）３．４８－３．６８（ｍ，４Ｈ）２．９５－３．０７（ｍ

，１Ｈ）２．７５（ｂｒｄ，Ｊ＝１７．１９Ｈｚ，１Ｈ）２．４６（ｓ，３Ｈ）２．１９－２．２９（ｍ，１Ｈ）２．１３（ｂｒｄ，Ｊ＝３．７６Ｈｚ，１Ｈ）１．９４－２．０３（ｍ，１Ｈ）１．８２－１．９２（ｍ，１Ｈ）１．４２（ｓ，１８Ｈ）１．２９－１．３９（ｍ，１Ｈ）０．８３（ｓ，９Ｈ）０．００（ｄ，Ｊ＝１．８８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０９９６】

ステップ２：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］２－（４－ジｔｅｒｔ－ブトキシホスホリルオキシフェニル）アセタート

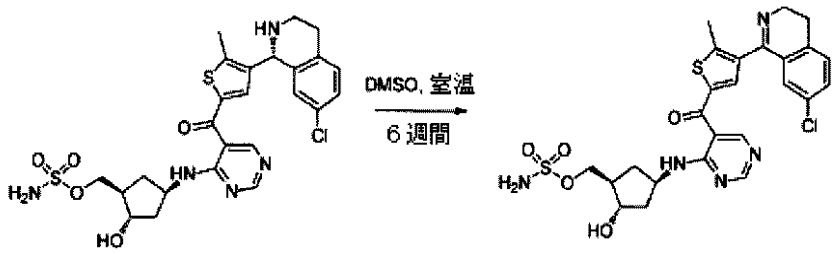
［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－［［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］シクロペンチル］２－（４－ジｔｅｒｔ－ブトキシホスホリルオキシフェニル）アセタート（１８０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液に、室温で１Ｎ　ＨＣｌ（３．０ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を２時間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$（６０ｍＬ）の添加によってクエンチした。次いで、水層を、固体ＮａＣｌの添加によって飽和させ、水性混合物をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、５０／５０～９０／１０へのＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ勾配で溶離するＩＳＣＯシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物１１２ｍｇを無色の非晶質固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　８２６．３。

【０９９７】

ステップ３：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］２－（４－ホスホノオキシフェニル）アセタート

［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル］２－（４－ジｔｅｒｔ－ブトキシホスホリルオキシフェニル）アセタート（１２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）含有ＤＭＦ（２．０ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）溶液に、室温で塩化スルファモイル（３６．０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を５分間にわたって撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$の添加によってクエンチし、その混合物をＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解させた。その溶液に、室温でＴＦＡ（２ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１時間にわたって撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣を真空中で乾燥させた。生じた残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物４３ｍｇをオフホワイト色の非晶質固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ　ｐｐｍ　８．６２（ｓ，１Ｈ）８．５７（ｓ，１Ｈ）７．２９（ｓ，１Ｈ）７．１４－７．２３（ｍ，６Ｈ）６．７４（ｓ，１Ｈ）５．８９（ｓ，１Ｈ）５．０５－５．１２（ｍ，１Ｈ）４．６８－４．７９（ｍ，１Ｈ）４．１２－４．２５（ｍ，３Ｈ）３．９２（ｔｄ，Ｊ＝１０．７９，３．７６Ｈｚ，１Ｈ）３．６０（ｓ，２Ｈ）３．０１－３．１２（ｍ，１Ｈ）２．７４－２．８４（ｍ，１Ｈ）２．５２（ｓ，３Ｈ）２．３７－２．４９（ｍ，２Ｈ）２．１６－２．２６（ｍ，１Ｈ）１．８９－２．００（ｍ，４Ｈ）１．４３－１．５６（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　７９３．１。

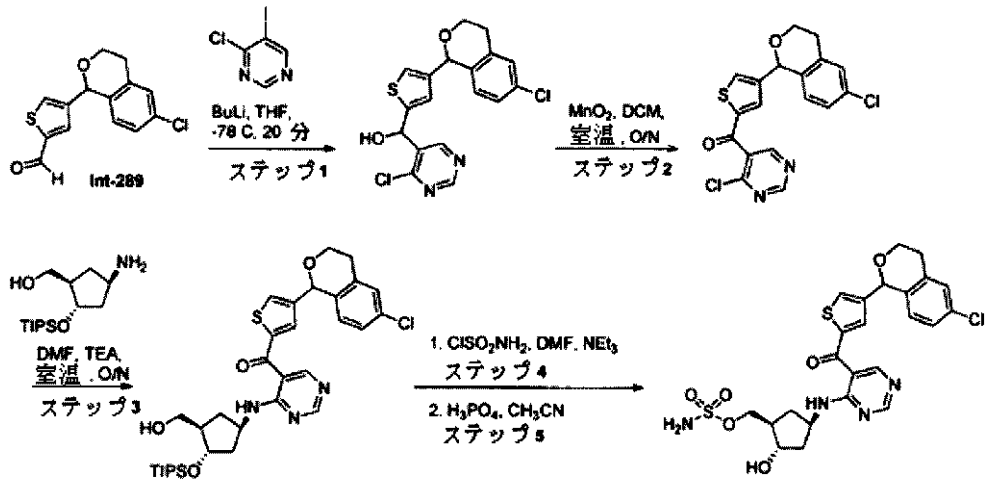
【０９９８】
実施例２０７：（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（５－（４－（７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）メチルスルファマート　Ｉ－３６０
【化２７４】



［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート（実施例１３３のＩ－２６３ａ、２５０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）含有ジメチルスルホキシド（５．０ｍＬ）溶液を、室温で６週間にわたって撹拌した。生じた混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ＡＸＩＡ　C_{18}、２５０×２１．２ｍｍ、５ミクロン、酢酸アンモニウム調整剤）によって直接精製して、標題化合物を淡白色の粉末（８６ｍｇ、３５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　８．８２　（ｓ，　１　Ｈ）　８．５７　（ｓ，　１　Ｈ）　７．６１　（ｓ，　１　Ｈ）　７．４６　－　７．５１　（ｍ，　１　Ｈ）　７．３４　－　７．４０　（ｍ，　１　Ｈ）　７．１１　－　７．１５　（ｍ，　１　Ｈ）　４．７６　－　４．８５　（ｍ，　１　Ｈ）　４．１３　－　４．２６　（ｍ，　３　Ｈ）　３．８１　－　３．９２　（ｍ，　２　Ｈ）　２．８１　－　２．９３　（ｍ，　２　Ｈ）　２．４２　－　２．５６　（ｍ，　４　Ｈ）　２．１２　－　２．３３　（ｍ，　２　Ｈ）　２．００　（ｓ，　１　Ｈ）　１．８９　－　１．９８　（ｍ，　１　Ｈ）　１．３５　－　１．５３　（ｍ，　１　Ｈ）　ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５７６．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【０９９９】
実施例２０８：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
及び
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－６－クロロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－３５７

【化２７５】



ステップ１～５：

Ｉｎｔ－２８９を、Ｉｎｔ－１７１を生成するために使用した様式と類似の様式で、２－ブロモ－５－クロロフェニル酢酸から調製した。次いで、標題化合物を、実施例１７３と類似の様式で、ステップ３の条件Ｃ、ステップ４の条件Ｂ、及びステップ５の条件Ｄを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）　δ　ｐｐｍ　８．７０　（ｓ，１Ｈ）　８．５９　（ｓ，１Ｈ）　７．７９　（ｓ，１Ｈ）　７．５６　（ｓ，１Ｈ）　７．２５　（ｓ，１Ｈ）　７．１３－７．１８　（ｍ，１Ｈ）　６．８８－６．９３　（ｍ，１Ｈ）　５．８９　（ｓ，１Ｈ）　４．７７－４．８４　（ｍ，１Ｈ）　４．０７－４．２５　（ｍ，４Ｈ）　３．８８－３．９７　（ｍ，１Ｈ）　２．９８－３．０７　（ｍ，１Ｈ）　２．８１－２．９１　（ｍ，１Ｈ）　２．４７－２．５７　（ｍ，１Ｈ）　２．２３－２．３３　（ｍ，１Ｈ）　２．１２－２．２３　（ｍ，１Ｈ）　１．８８－２．０４　（ｍ，１Ｈ）　１．３９－１．４９　（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　５６５．１

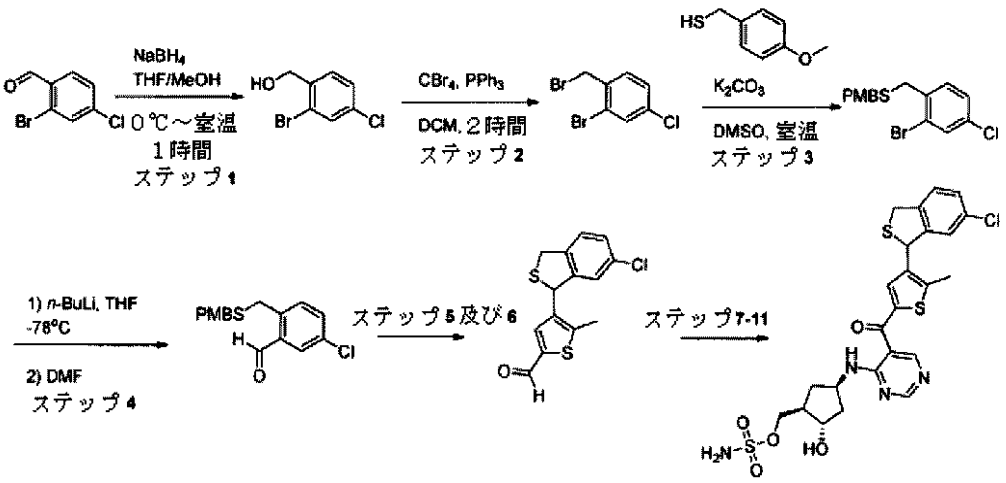
【１０００】

実施例２０９：［（１ＲＳ，２ＳＲ，４ＲＳ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－３５９ａ

及び

［（１ＲＳ，２ＳＲ，４ＲＳ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－３５９ｂ

【化２７６】



ステップ１：（２－ブロモ－４－クロロ－フェニル）メタノール。

２－ブロモ－４－クロロ－ベンズアルデヒド（１０．１ｇ、４６．１ｍｍｏｌ）含有テトラヒドロフラン（１０１ｍＬ）及びメタノール（５０．６ｍＬ）の溶液に、０℃、アルゴン下で、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（２．３１ｇ、６０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温に加温し、１時間にわたって撹拌した。その混合物を蒸発乾固し、水とＥｔＯＡｃに分液した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物１０．０ｇ（９８％）をオフホワイト色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ ７．５７ （ｄ， Ｊ＝２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．４５ （ｄ， Ｊ＝８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３３ （ｄｄ， Ｊ＝２．０， ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７３ （ｄ， Ｊ＝６．０ Ｈｚ， ２Ｈ）， １．９５ （ｔ， Ｊ＝６．１ Ｈｚ， １Ｈ）。

【１００１】

ステップ２：２－ブロモ－１－（ブロモメチル）－４－クロロ－ベンゼン。

（２－ブロモ－４－クロロ－フェニル）メタノール（１０．０ｇ、４５．２ｍｍｏｌ）及び四臭化炭素（１９．５ｇ、５８．７ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（２０７ｍＬ）中に溶解させ、次いで、トリフェニルホスフィン（１６．６ｇ、６３．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温、アルゴン下で３時間にわたって撹拌した。その撹拌溶液に、ヘキサン２５０ｍＬを添加すると、白色の沈澱物が生じた。その混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。生じた油を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物１５．５７ｇを無色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．８２ （ｄ， Ｊ＝２．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７０ － ７．６３ （ｍ， １Ｈ）， ７．５０ （ｄｄ， Ｊ＝２．３， ８．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．７３ （ｓ， ２Ｈ）。

【１００２】

ステップ３：２－ブロモ－４－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチルスルファニルメチル］ベンゼン。

２－ブロモ－１－（ブロモメチル）－４－クロロベンゼン（１２．８ｇ、４３．２ｍｍｏｌ）含有ジメチルスルホキシド（３１．３ｍＬ）溶液に、ｐ－メトキシ－α－トルエンチオール（７．６６ｇ、６．９２ｍＬ、４９．７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１１．９００ｇ、８６．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間にわたって撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～１５％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物（１１．０ｇ、７１％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ

，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．７４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，５Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ）。

【１００３】

ステップ４：５－クロロ－２－［（４－メトキシフェニル）メチルスルファニルメチル］ベンズアルデヒド。

２－ブロモ－４－クロロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチルスルファニルメチル］ベンゼン（１１．０ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０８ｍＬ）中に溶解させ、アルゴン下で－７８℃に冷却した。温度を－７０℃未満に維持しながら、２．５０Ｍのｎ－ブチルリチウム含有ヘキサン（１３．５ｍＬ、３３．８ｍｍｏｌ）溶液を滴下添加し、生じた暗赤色混合物を１０分間にわたって撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．７６ｍＬ、６１．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１．２５時間にわたって冷浴中で撹拌した。オレンジ色の反応混合物を水でクエンチし、室温に加温した。その混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～２０％のＥｔＯＡｃ含有ヘキサン）によって精製して、標題化合物４．９７ｇ（５３％）を黄色の油として得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．２０（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．８４（ｍ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１ ３２９．１

【１００４】

ステップ５及び６：４－（６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル）－５－メチル－チオフェン－２－カルボアルデヒド。

ステップ５及び６を、実施例９６、ステップ１及び２と類似の様式で行った。

【１００５】

ステップ７～１１：［（１ＲＳ，２ＳＲ，４ＲＳ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１ＲＳ，２ＳＲ，４ＲＳ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－６－クロロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチオフェン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ７～１１を、実施例１７３、ステップ１～５と類似の様式で行った。ステップ９において使用した塩基／溶媒は、K_2CO_3／ＤＭＦであった。ステップ１０を、トリエチルアミンの不在下で実行し、ステップ１１では、最終脱保護のためにＴＡＳ－Ｆ含有ＴＨＦを使用した。

Ｉ－３５９ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．

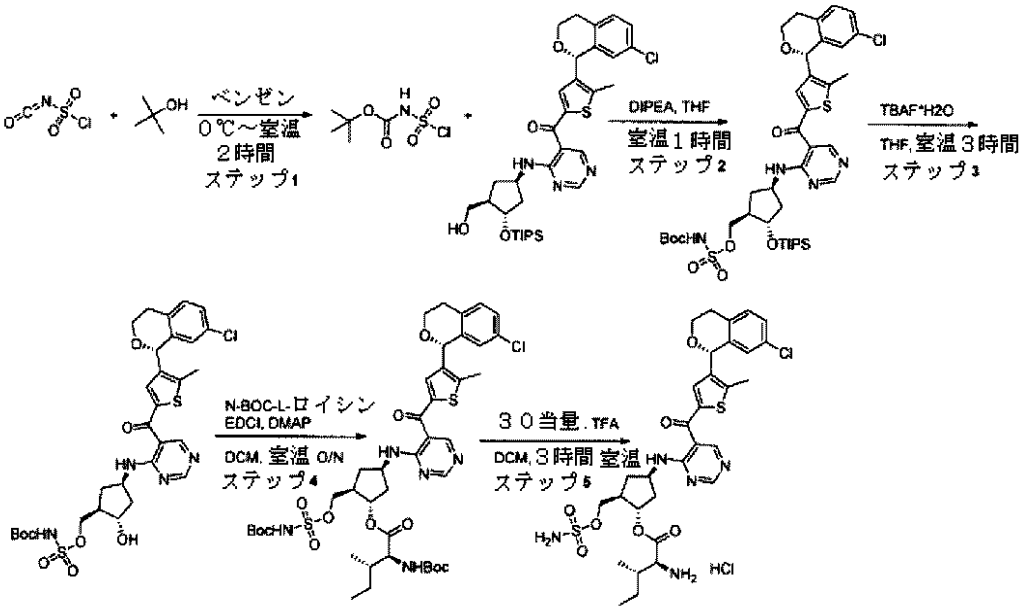
１３－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２０（ｍ，１Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　５８１．１。

Ｉ－３５９ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　５８１．１

【１００６】

実施例２１０：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ペンタノアートヒドロクロリドＩ－３６３

【化２７７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（クロロスルホニル）カルバマート。

イソシアン酸クロロスルホニル（３．２０ｍＬ、０．０３６０ｍｏｌ）含有ベンゼン（１５．０ｍＬ）溶液に、０℃、窒素下で、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール（３．５０ｍＬ、０．０３６２ｍｏｌ）を滴下添加した。氷浴を取り外し、生じたゲル様混合物を室温で２時間にわたって撹拌した。反応物をヘキサン（３０ｍＬ）で希釈し、生じた白色の沈澱物を濾過し、ヘキサン（３×２０ｍＬ）で洗浄して、白色の固体６．７２ｇ（８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）δ７．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．５８（ｓ，９Ｈ）。

【１００７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル［（｛（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［５－（｛４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル｝カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ｝－２－［（トリイソプロ

ピルシリル）オキシ］シクロペンチル}メトキシ）スルホニル］カルバマート。
{４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}［４－（{（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）－４－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル}アミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（実施例１３２のステップ９の生成物、３．９０７ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１８６ｍＬ）中に溶解させ、次いで、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．１５ｍＬ、２３．８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（クロロスルホニル）カルバマート（２．５７ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を室温で２．５時間にわたってアルゴン下で撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）中に溶解させ、飽和炭酸水素塩（２×２５０ｍＬ）、ブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、黄色の泡４．８４ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．７７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２８ － ７．２２（ｍ，２Ｈ），６．７４ － ６．７２（ｍ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．７８ － ４．６８（ｍ，１Ｈ），４．２８ － ４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２２ － ４．０６（ｍ，３Ｈ），３．８６ － ３．７９（ｍ，１Ｈ），３．０５ － ２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８０ － ２．７２（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３９ － ２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２６ － ２．１６（ｍ，１Ｈ），２．００ － １．９１（ｍ，１Ｈ），１．９１ － １．８１（ｍ，１Ｈ），１．３９ － １．３４（ｍ，９Ｈ），１．３１ － １．２２（ｍ，１Ｈ），１．０９ － ０．９６（ｍ，２４Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１ ８３５．５

【１００８】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（{［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－ヒドロキシシクロペンチル］メトキシ}スルホニル）カルバマート。
ｔｅｒｔ－ブチル［（{（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－{［５－（{４－［（１Ｒ）－７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソクロメン－１－イル］－５－メチル－２－チエニル}カルボニル）ピリミジン－４－イル］アミノ}－２－［（トリイソプロピルシリル）オキシ］シクロペンチル}メトキシ）スルホニル］カルバマート（５．３７ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６５．０ｍＬ）中に溶解させた。その黄色の溶液に、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物（４．０４ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）含有テトラヒドロフラン（６５．０ｍＬ）溶液を添加し、生じた赤色の溶液を３時間にわたって室温、アルゴン下で撹拌した。反応物を水（１２５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（０～８％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、黄色の固体２．７７ｇ（６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １１．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２８ － ７．２２（ｍ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．９６ － ４．８８（ｍ，１Ｈ），４．７０ － ４．６２（ｍ，１Ｈ），４．２６ － ４．１９（ｍ，１Ｈ），４．１５ － ４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９７ － ３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８６ － ３．７８（ｍ，１Ｈ），３．０６ － ２．９５（ｍ，１Ｈ），２．７９ － ２．７２（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３２ －

２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．２１（ｍ，１Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　６７９．４

【１００９】

ステップ４：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルスルファモイルオキシメチル）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］シクロペンチル］（２Ｓ，３Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ペンタノアート。

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メトキシスルホニル］カルバマート（４．０７ｍｍｏｌ）含有ジクロロメタン（４１ｍＬ）溶液に、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－イソロイシン（２．３９ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドヒドロクロリド（１．９５ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、及び４－ジメチルアミノピリジン（１．２９ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を、室温で１８時間にわたってアルゴン下で撹拌した。反応物を濃縮し、水（１５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）に分液した。水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０～１００％のＥｔＯＡｃ、１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭでフラッシング、第２の精製（溶離液：２～１０％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭ）によって精製して、標題化合物２．１１ｇ（純度８５％、全体収率４９％）を黄色の泡として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６０－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．２１－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２０（ｍ，２Ｈ，不純物とオーバーラップ），６．７４（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，４Ｈ，ＤＭＳＯピークとオーバーラップ），２．３９－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，１９Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，１Ｈ），０．９０－０．７３（ｍ，７Ｈ）、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　８９２．６

【１０１０】

ステップ５：［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－（スルファモイルオキシメチル）シクロペンチル］（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－ペンタノアート。

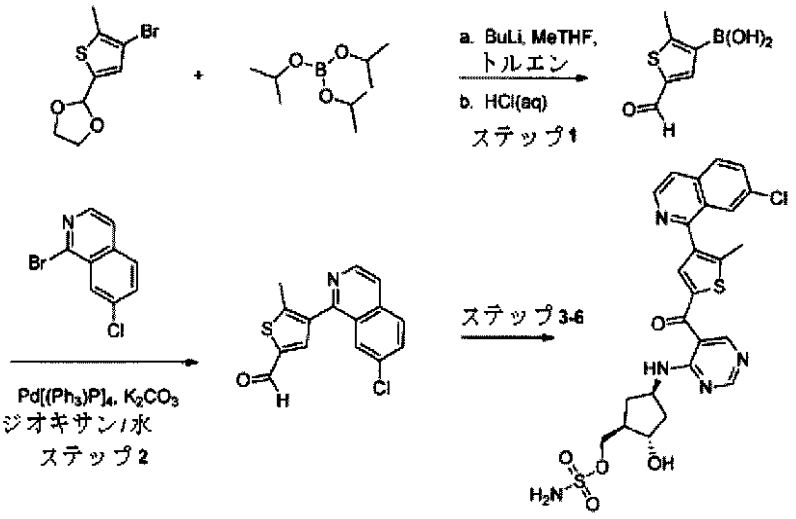
［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルスルファモイルオキシメチル）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］シクロペンチル］（２Ｓ，３Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メチル－ペンタノアート（２．１１ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）含有ジクロロメタン（４９ｍＬ）撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（５．３５ｍＬ、７０．８ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を室温で４時間にわたって撹拌し、次いで、４℃で１５時間にわたって放置した。反応物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中に溶解させ、飽和$NaHCO_3$（３×１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶離液：副産物を除去するための１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、０～８％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭに変換、１００％のＥｔＯＡｃ、次いで、０～４％ＭｅＯＨ含有ＤＣＭで繰り返し精製）によって精製して、標題化合物９０７ｍｇ（５６％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　８．６４　－　８．５５　（ｍ，　２Ｈ），　８．１９　（ｄ，　Ｊ＝７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７１　－　７．３８　（ｍ，　２Ｈ），　７．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．２１　（ｍ，　２Ｈ），　６．７７　－　６．７２　（ｍ，　１Ｈ），　５．９０　（ｓ，　１Ｈ），　４．９９　－　４．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．７３　－　４．６１　（ｍ，　１Ｈ），　４．１５　－　４．０１　（ｍ，　３Ｈ），　３．８６　－　３．７８　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６　－　３．１３　（ｍ，　１Ｈ），　３．０６　－　２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．８０　－　２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　２．４７　（ｓ，　３Ｈ），　２．４２　－　２．２７　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０　－　１．５３　（ｍ，　５Ｈ），　１．４９　－　１．３６　（ｍ，　２Ｈ），　１．１５　－　１．０８　（ｍ，　１Ｈ），　０．９１　－　０．７４　（ｍ，　７Ｈ）、　ＬＣＭＳ：　（ＡＡ）　Ｍ＋１　６９２．２

【１０１１】

実施例２１１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－（７－クロロ－１－イソキノリル）－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－３５８

【化２７８】



ステップ１：（５－ホルミル－２－メチルチオフェン－３－イル）ボロン酸。

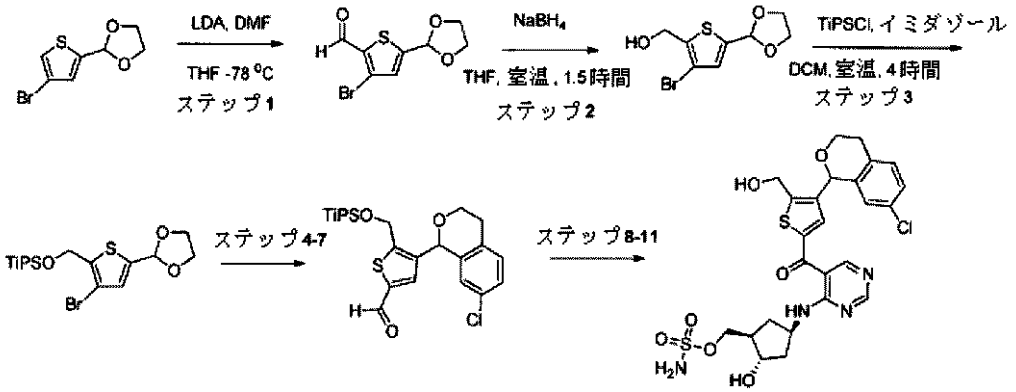
オーブン乾燥させた５００ｍＬ二つ口丸底フラスコに、窒素下で、２－（４－ブロモ－５－メチル－２－チエニル）－１，３－ジオキソラン（Ｉｎｔ－１、５．００ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）、トルエン（３２ｍＬ）、及び２－メチルテトラヒドロフラン（８ｍＬ）を装入し、その混合物をアセトン／ドライアイス浴中で－７５℃に冷却した。内部温度を－７０℃未満に維持しながら、ｎ－ブチルリチウム含有ヘキサン（２４．１ｍｍｏｌ、９．６ｍＬ）２．５Ｍ溶液を緩徐に４５分かけて添加した。次いで、内部温度を－７０℃未満に維持しながら、ホウ酸トリイソプロピル（２４．１ｍｍｏｌ、５．５４ｍＬ）を添加した。その混合物を－２０℃に加温し、２Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）１５ｍＬの添加によってクエンチした。その二相混合物を水に注ぎ入れ、層を分離し、水層を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、コハク色の油を得た。この油に、ヘキサンを添加し、その混合物を、完全に溶解するまで音波処理した。次に、ジエチルエーテルを添加し、生じた固体を真空濾過によって単離して、標題化合物（８３ｇ、５３％）を得た。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：ｍ／ｚ　＝　１７１．０　（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１２】
ステップ２：４－（７－クロロイソキノリン－１－イル）－５－メチルチオフェン－２－カルボアルデヒド。
２０ｍＬマイクロ波管に、（５－ホルミル－２－メチル－３－チエニル）ボロン酸（３００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－７－クロロイソキノリン（３３２ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（８．１ｍＬ）、水（２．０ｍＬ）、及び炭酸カリウム（６３２ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）を装入し、その混合物を窒素で１０分間にわたって脱気した。次いで、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３１０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を添加し、その反応容器を密閉し、その混合物をマイクロ波で３０分間にわたって１００℃で加熱した。その反応容器の内容物を飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ入れた。その混合物を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機ポーションをブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣にヘキサン／酢酸エチル勾配で溶離するＩＳＣＯクロマトグラフィーを行った。所望の生成物を含有する画分を蒸発させて、標題化合物を白色の固体２７４ｍｇ（６９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）　δ　ｐｐｍ　９．９３　（ｓ，　１　Ｈ）　８．６３　－　８．６８　（ｍ，　１　Ｈ）　７．８７　－　７．９２　（ｍ，　１　Ｈ）　７．８３　（ｓ，　１　Ｈ）　７．８２　（ｓ，　１　Ｈ）　７．６７　－　７．７４　（ｍ，　２　Ｈ）　２．４９　（ｓ，　３　Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　２８８．０　（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１３】
ステップ３～６：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－（７－クロロ－１－イソキノリル）－５－メチル－チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
ステップ３～６を実施例１３１、ステップ７～１０と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）　δ　ｐｐｍ　８．８８　（ｓ，　１　Ｈ）　８．５７　－　８．６０　（ｍ，　１　Ｈ）　８．５７　（ｓ，　１　Ｈ）　８．０３　－　８．１０　（ｍ，　１　Ｈ）　７．８９　－　７．９５　（ｍ，　１　Ｈ）　７．７５　－　７．８４　（ｍ，　３　Ｈ）　４．７７　－　４．８４　（ｍ，　１　Ｈ）　４．１５　－　４．２６　（ｍ，　３　Ｈ）　２．４８　－　２．５８　（ｍ，　１　Ｈ）　２．４２　（ｓ，　３　Ｈ）　２．１４　－　２．３７　（ｍ，　２　Ｈ）　１．８９　－　２．０３　（ｍ，　１　Ｈ）　１．４０　－　１．５１　（ｍ，　１　Ｈ）。ＬＣＭＳ　（ＡＡ）：　ｍ／ｚ　＝　５７４．１　（Ｍ＋Ｈ）。

【１０１４】
実施例２１２：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート及び
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート　Ｉ－３６６

【化２７９】



ステップ１：３－ブロモ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソラン（６．１ｇ、２６ｍｍｏｌ）含有テトラヒドロフラン（１５８ｍＬ、１９４０ｍｍｏｌ）溶液を－７８℃に冷却した。その溶液に、カニューレを介して０．８Ｍのリチウムジイソプロピルアミド含有テトラヒドロフラン（３６．０ｍＬ、２８．８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。５分間にわたって撹拌した後に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．４１ｍＬ、３１．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を－７８℃で３０分間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、次いで、室温に加温した。反応混合物を、水（白色の固体を完全に溶解するために十分な６０ｍＬ）でさらに希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を１０％ＬｉＣｌ（７０ｍＬ）、及びブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色の粉末（収量５．３１ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ） δ ｐｐｍ ９．９６ （ｓ，１Ｈ） ７．１２ （ｓ，１Ｈ） ６．１１ （ｓ，１Ｈ） ３．９４ － ４．１７ （ｍ，４Ｈ） ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ＝２６２．９３ （Ｍ＋１）。

【１０１５】

ステップ２：［３－ブロモ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］メタノール

３－ブロモ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド（０．６４０ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、室温で$NaBH_4$（０．１０１ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１．５時間にわたって撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（０．６４０ｇ）を油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ） δ ｐｐｍ ６．９４ （ｓ，１Ｈ） ５．９７ （ｓ，１Ｈ） ４．７６ （ｓ，２Ｈ） ３．６１ － ４．２８ （ｍ，４Ｈ） ＬＣＭＳ （ＦＡ）：ｍ／ｚ ＝ ２６４．９５ （Ｍ＋１）。

【１０１６】

ステップ３：［３－ブロモ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］メトキシ－トリイソプロピル－シラン。

［３－ブロモ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－チエニル］メタノール（４．７ｇ、１８ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、室温で１Ｈ－イミダゾール（１．８１ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）を、続いて、塩化トリイソプロピルシリル（４．１３ｍＬ、１９．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を４時間にわたって撹拌した。反応混合物

を水（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色の油（収量５．５ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ） δ ｐｐｍ ６．９９ （ｓ，１Ｈ） ６．０４ （ｓ，１Ｈ） ４．８７ （ｓ，２Ｈ） ４．００ － ４．１６ （ｍ，４Ｈ） １．０４ － １．２１ （ｍ，２１Ｈ） ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝４２１．０８ （Ｍ＋１）。

【１０１７】

ステップ４～７：４－（７－クロロイソクロマン－１－イル）－５－（トリイソプロピルシリルオキシメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド

ステップ４～７を実施例１１９、ステップ１～４と類似の様式で行って、標題化合物を得た。

【１０１８】

ステップ８～１１：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ヒドロキシメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

ステップ８～１１を実施例１３１、ステップ７～１０と類似の様式で行って、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ８．６６ （ｓ，１Ｈ） ８．５５ （ｓ，１Ｈ） ７．３７ （ｄ，Ｊ＝１．２５ Ｈｚ，１Ｈ） ７．１９ （ｓ，２Ｈ） ６．８２ （ｓ，１Ｈ） ５．９１ （ｓ，１Ｈ） ４．９０ － ４．９８ （ｍ，２Ｈ） ４．７４ － ４．８５ （ｍ，１Ｈ） ４．６５ （ｄ，Ｊ＝１５．０６ Ｈｚ，１Ｈ） ４．１３ － ４．２２ （ｍ，４Ｈ） ３．８７ － ３．９４ （ｍ，１Ｈ） ３．０３ － ３．１４ （ｍ，１Ｈ） ２．７５ － ２．８３ （ｍ，１Ｈ） ２．４５ － ２．５４ （ｍ，１Ｈ） ２．１０ － ２．３０ （ｍ，２Ｈ） １．８６ － １．９４ （ｍ，１Ｈ） １．４１ （ｍ，Ｊ＝１３．３０，９．００，９．００，４．４０ Ｈｚ，１Ｈ）。ＦＡ： ｍ／ｚ ＝ ５９６ （Ｍ＋Ｈ）。

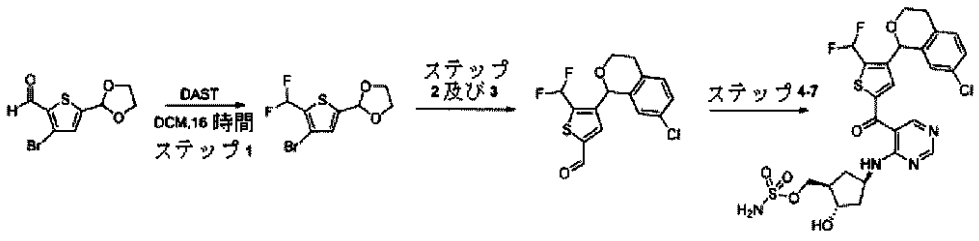
【１０１９】

実施例２１３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート

及び

［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－３６１

【化２８０】



ステップ１：２－［４－ブロモ－５－（ジフルオロメチル）－２－チエニル］－１，３－ジオキソラン
３－ブロモ－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド（３ｇ、１０ｍｍｏｌ）含有ＤＣＭ（７３．０ｍＬ）溶液に、０℃で三フッ化ジエチルアミノ硫黄（４．３７ｍＬ、３３．１ｍｍｏｌ）を添加し、その混合物を室温で１６時間にわたって撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を油（収量２．７ｇ）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ） δ ｐｐｍ ７．０７ （ｓ， １ Ｈ） ６．７２ － ７．０１ （ｍ， １ Ｈ） ６．１ （ｓ， １ Ｈ） ４．０３ － ４．１６ （ｍ， ４ Ｈ） ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝２８７ （Ｍ＋１）。

【１０２０】

ステップ２及び３：４－（７－クロロイソクロマン－１－イル）－５－（ジフルオロメチル）チオフェン－２－カルボアルデヒド
ステップ２及び３を、実施例９６、ステップ１及び２と類似の様式で行って、標題化合物を得た。

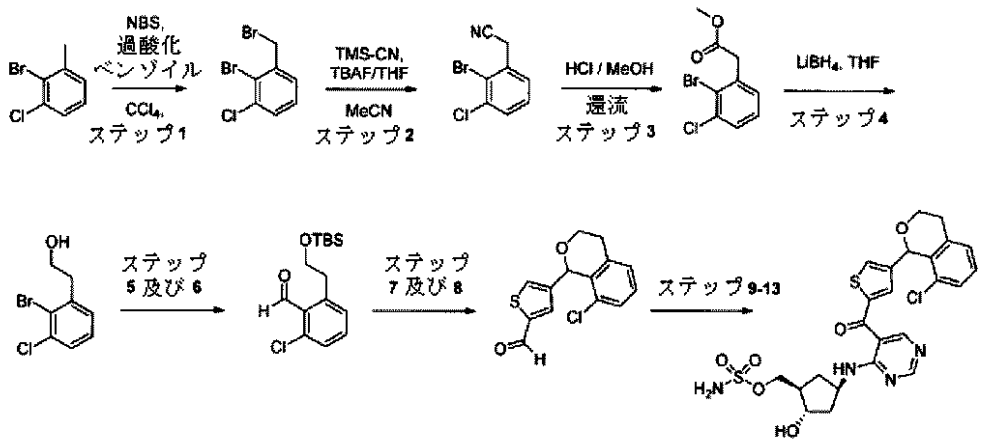
【１０２１】

ステップ４～７：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
及び
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－７－クロロイソクロマン－１－イル］－５－（ジフルオロメチル）チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
ステップ４～７を、実施例１３１、ステップ７～１０と類似の様式で行って、標題化合物をジアステレオマーの１：１混合物として得た。８．６４ （ｂｒ ｓ， １ Ｈ） ８．５６ （ｓ， １ Ｈ） ７．３９ （ｓ， １ Ｈ） ７．２２ （ｓ， １ Ｈ） ７．２７ （ｂｒ ｔ， Ｊ＝５４．５９ Ｈｚ， １ Ｈ） ７．０６ － ７．１９ （ｍ， １ Ｈ） ６．７８ （ｄ， Ｊ＝８．５３ Ｈｚ， １ Ｈ） ６．０１ （ｓ， １ Ｈ） ４．７３ － ４．８３ （ｍ， １ Ｈ） ４．０９ － ４．２５ （ｍ， ４ Ｈ） ３．８７ － ３．９９ （ｍ， １ Ｈ） ３．０５ － ３．２７ （ｍ， １ Ｈ） ２．７９ （ｂｒ ｄ， Ｊ＝１６．８１ Ｈｚ， １ Ｈ） ２．６６ （ｓ， １ Ｈ） ２．３９ － ２．５６ （ｍ， １ Ｈ） ２．０８ － ２．３１ （ｍ， ２ Ｈ） １．８４ － １．９７ （ｍ， １ Ｈ） １．３４ － １．５５ （ｍ， １ Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＦＡ）： ｍ／ｚ＝６２５ （Ｍ＋１）

【１０２２】

実施例２１４：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－８－クロロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
及び
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－８－クロロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート Ｉ－３６５

【化２８１】



ステップ１：２－ブロモ－３－クロロベンジルブロミド

２－ブロモ－３－クロロトルエン（１０．０ｇ、４８．６７ｍｍｏｌ）含有CCl_4（１５０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＮＢＳ（９．５３ｇ、５３．５３ｍｍｏｌ）及び過酸化ベンゾイル（１．１８ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、その混合物を脱気し、N_2でパージし、８０℃に加熱し、０．５時間にわたって撹拌した。その混合物を蒸発乾固し、水（１５０ｍＬ）を添加し、その混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液は純粋な石油エーテル）によって精製して、標題化合物（８．０ｇ、５８％）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤCl_3） δ ７．４２ （ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１ Ｈ） ７．３６ （ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１ Ｈ） ７．２６－７．２２ （ｍ，１ Ｈ） ４．６３ （ｓ，２ Ｈ）。

【１０２３】

ステップ２：２－（２－ブロモ－３－クロロフェニル）アセトニトリル。

２－ブロモ－３－クロロベンジルブロミド（２０．０ｇ、７０．３３ｍｍｏｌ）含有ＭｅＣＮ（３００ｍＬ）溶液に、室温でＴＭＳ－ＣＮ（１１．８６ｇ、１１９．５６ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、その混合物に、０℃でＴＢＡＦ（ＴＨＦ中の１Ｍ溶液、１２０ｍＬ、１２０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、次いで、その混合物を室温で終夜撹拌した。その混合物を真空中で濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラム（純粋ＰＥ対ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製して、標題化合物（１４．３ｇ、８８％）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤCl_3） δ ７．４８－７．４４ （ｍ，２ Ｈ） ７．３３－７．２６ （ｍ，１ Ｈ） ３．８９ （ｓ，１ Ｈ）。

【１０２４】

ステップ３：２－ブロモ－３－クロロフェニル酢酸メチルエステル

２－（２－ブロモ－３－クロロフェニル）アセトニトリル（１４．３ｇ、６２．０４ｍｍｏｌ）含有ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）懸濁液に、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、２００ｍＬ）を添加した。その混合物を１時間にわたって加熱還流させ、その後、その混合物を真空中で濃縮した。生じた残渣に、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、２００ｍＬ）を添加し、その混合物をさらに約３時間にわたって加熱還流させた。その混合物を真空中で濃縮し、生じた残渣を水（２００ｍＬ）とＤＣＭ（１００ｍＬ）に分液した。水層をＤＣＭ（２００ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１５ｇ）を薄黄色の液体として得、これを、さらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤCl_3） δ ７．３８ （ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２ Ｈｚ，１ Ｈ） ７．２３－７．１７ （ｍ，２ Ｈ） ３．８４ （ｓ，２ Ｈ） ３．７１ （ｓ，３ Ｈ）。

【１０２５】
ステップ４：２－（２－ブロモ－３－クロロ－フェニル）エタノール
２－ブロモ－３－クロロフェニル酢酸メチルエステル（１５ｇ、５６．９２ｍｍｏｌ）含有ＴＨＦ（５００ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、$LiBH_4$（ＴＨＦ中で２Ｍ、８０ｍＬ，１６０ｍｍｏｌ）を添加した。その混合物を室温で０．５時間にわたって撹拌し、続いて、約２時間にわたって加熱還流させた。次いで、第２のポーションの$LiBH_4$（ＴＨＦ中で２Ｍ、２０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに約１時間にわたって加熱還流させた。次いで、反応物を氷浴内で冷却し、飽和$NaHCO_3$（５００ｍＬ）を添加し、その混合物を水（１０００ｍＬ）に注ぎ入れた。その二相混合物を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０：１～３：１）によって精製して、標題化合物（１８ｇ、６７％）を薄黄色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ ７．３６－７．３３ （ｍ，１Ｈ） ７．１８－７．１７ （ｍ，２Ｈ） ３．８９－３．８６ （ｍ，２Ｈ） ３．０９－３．０６ （ｍ，２Ｈ）。
【１０２６】
ステップ５及び６：２－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシエチル］－６－クロロ－ベンズアルデヒド
ステップ５及び６を、実施例１３、ステップ４及び５と類似の様式で行った。
【１０２７】
ステップ７及び８：４－（８－クロロイソクロマン－１－イル）チオフェン－２－カルボアルデヒド
ステップ７及び８を、実施例９６、ステップ１及び２と類似の様式で、ステップ１の２－（４－ブロモチオフェン－２－イル）－１，３－ジオキソランをブロミド反応物として使用して行った。
【１０２８】
ステップ９～１３：［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｓ）－８－クロロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
及び
［（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－［［５－［４－［（１Ｒ）－８－クロロイソクロマン－１－イル］チオフェン－２－カルボニル］ピリミジン－４－イル］アミノ］－２－ヒドロキシ－シクロペンチル］メチルスルファマート
ステップ９～１３は、実施例１７３、ステップ１～５と類似の様式で、ステップ３の条件Ｃ、ステップ４の条件Ｂ、及びステップ５の条件Ｄを使用して行った。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４） δ ｐｐｍ ８．７３ （ｓ，１Ｈ） ８．６０ （ｓ，１Ｈ） ７．５７ （ｓ，１Ｈ） ７．４５ （ｓ，１Ｈ） ７．２１ － ７．３３ （ｍ，３Ｈ） ６．０６ （ｓ，１Ｈ） ４．７８ － ４．８５ （ｍ，１Ｈ） ４．１１ － ４．２６ （ｍ，３Ｈ） ３．７５ － ３．９１ （ｍ，２Ｈ） ３．０２ － ３．１６ （ｍ，１Ｈ） ２．７５ － ２．８３ （ｍ，１Ｈ） ２．４８ － ２．５７ （ｍ，１Ｈ） ２．２４ － ２．３３ （ｍ，１Ｈ） ２．１３ － ２．２２ （ｍ，１Ｈ） １．８８ － １．９８ （ｍ，１Ｈ） １．４０ － １．５０ （ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ （ＡＡ）： ｍ／ｚ＝５６５．１ （Ｍ＋１）。
【１０２９】
先行する実施例及び表に記載した特定の事例では、ジアステレオマーの混合物を生成し、続いて、個々の構成要素のジアステレオマーに分離した。適用可能な場合には、ジアステレオマーを分離するために使用される分取スケールキラルクロマトグラフィー条件（ＨＰＬＣまたはＳＦＣ）を下記の表に列挙する。下記の表には、生じた化合物のジアステレオマー純度を分析するために使用したキラルクロマトグラフィー条件（ＨＰＬＣまたはＳ

ＦＣ）、及び列挙されている化合物のそれぞれの保持時間も詳述する。
【表７２－１】

ジアステレオマー混合物の化合物番号	分取スケールキラルクロマトグラフィー条件	分析キラルクロマトグラフィー条件	保持時間（分）：化合物番号
Ｉ－１０６	ＨＰＬＣ：７５／２５／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×１００ｍｍ、２０／８０の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、４ｍＬ／分、１０ＭＰａ	７．６：Ｉ－１０６ａ ９．４：Ｉ－１０６ｂ
Ｉ－１１７	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＦＡ含有ＭＥＯＨ］／ＩＣの７０％ＣＯ２（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×１００ｍｍ、２５／７５の０．３％ＦＡ含有ＭｅＯＨ／ＣＯ２を使用、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ	１１．１：Ｉ－１１７ａ １２．５：Ｉ－１１７ｂ
Ｉ－４	ＳＦＣ：４５％［０．３％ＦＡ含有ＭＥＯＨ］／５５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×１００ｍｍ、４５／５５の０．３％ＦＡ含有ＭｅＯＨ／ＣＯ２を使用、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ	２．９：Ｉ－４ａ ４．０：Ｉ－４ｂ
Ｉ－３６	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、Ｉ	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×５０ｍｍ、４０／６０／０	２．４：Ｉ－３６ａ ４．１：Ｉ－

【表７２－２】

	Ｃ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	３６ｂ
Ｉ－４７	ＨＰＬＣ：７５／１０／１５／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×５０ｍｍ、７５／１０／１５／０．１％ヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	５．３：Ｉ－４７ａ ６．４：Ｉ－４７ｂ
Ｉ－３	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１８ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×５０ｍｍ、６０／４０／０．１％ヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	２．５：Ｉ－３ａ ５．２：Ｉ－３ｂ
Ｉ－１５３	ＨＰＬＣ：８０／１０／１０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×５０ｍｍ、８０／１０／１０／０．１％のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	６．４：Ｉ－１５３ａ ７．９：Ｉ－１５３ｂ
Ｉ－１５	ＨＰＬＣ：１０／９０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×５０ｍｍ、１０／９０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１．２：Ｉ－１５ａ ３．２：Ｉ－１５ｂ
Ｉ－５	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１８ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×５０ｍｍ、６０／４０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	２．４：Ｉ－５ａ ５．１：Ｉ－５ｂ
Ｉ－９	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、Ｉ	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×５０ｍｍ、７０／３０／０	３．８：Ｉ－９ａ ７．０：Ｉ－

【表７２－３】

	Ａ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	９ｂ
Ｉ－３４９	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×２５０ｍｍ、６０／４０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１２．７：Ｉ－３４９ａ ２２．６：Ｉ－３４９ｂ
Ｉ－２９	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×１００ｍｍ、３５／６５の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ	４．４：Ｉ－２９ａ ５．７：Ｉ－２９ｂ
Ｉ－１３５	ＨＰＬＣ：８０／２０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×２５０ｍｍ、８０／２０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	２２．０：Ｉ－１３５ａ ２７．８：Ｉ－１３５ｂ
Ｉ－１０２	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×２５０ｍｍ、７０／３０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１６．６：Ｉ－１０２ａ ２３．４：Ｉ－１０２ｂ
Ｉ－２	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×１００ｍｍ、３５／６５の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、４ｍＬ／分、１０ＭＰａ	２．６：Ｉ－２ａ ４．３：Ｉ－２ｂ
Ｉ－１	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ４．６×１００ｍｍ、３０／７０の０	６．７：Ｉ－１ａ ８．９：Ｉ－

【表７２－４】

	、ＩＤ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ	１ｂ
Ｉ－１８	ＨＰＬＣ：３０／７０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１２ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×５０ｍｍ、４０／６０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	２．６：Ｉ－１８ａ ５．２：Ｉ－１８ｂ
Ｉ－１０	ＳＦＣ：４５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／５５％ＣＯ２、ＩＤ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分で、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ４．６×１００ｍｍ、４０／６０の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ	５．０：Ｉ－１０ａ ６．７：Ｉ－１０ｂ
Ｉ－２５	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×１００ｍｍ、４０／６０の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ	４．１：Ｉ－２５ａ ５．７：Ｉ－２５ｂ
Ｉ－２２	ＨＰＬＣ：１０／９０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×５０ｍｍ、１０／９０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１．２：Ｉ－２２ａ ２．９：Ｉ－２２ｂ
Ｉ－１１	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７５％ＣＯ２、ＩＣ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×１００ｍｍ、２０／８０の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、４ｍＬ／分、１０ＭＰａ	１０．４：Ｉ－１１ａ １２．９：Ｉ－１１ｂ

【表７２－５】

Ｉ－１９	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×２５０ｍｍ、６０／４０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１１．６：Ｉ－１９ａ １８．８：Ｉ－１９ｂ
Ｉ－９０	ＳＦＣ：２０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／８０％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ４．６×１００ｍｍ、２０／８０の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、３ｍＬ／分、１０ＭＰａ	８．９：Ｉ－９０ａ １０．３：Ｉ－９０ｂ
Ｉ－１２	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×５０ｍｍ、４０／６０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１．８：Ｉ－１２ａ ４．４：Ｉ－１２ｂ
Ｉ－１５１	ＨＰＬＣ：７５／２５／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×５０ｍｍ、７５／２５／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	４．１：Ｉ－１５１ａ ６．６：Ｉ－１５１ｂ
Ｉ－８	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×５０ｍｍ、４０／６０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１．９：Ｉ－８ａ ４．１：Ｉ－８ｂ
Ｉ－６	ＳＦＣ：４５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／５５％ＣＯ２、ＩＤ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ４．６×１００ｍｍ、３０／７０の０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ／ＣＯ２を使用、４ｍＬ／分、１０ＭＰａ	３．７：Ｉ－６ａ ５．７：Ｉ－６ｂ

【表７２－６】

Ｉ－７	ＨＰＬＣ：８０／２０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×２５０ｍｍ、８０／２０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	２９．５：Ｉ－７ａ ４０．０：Ｉ－７ｂ
Ｉ－４１	ＨＰＬＣ：８２／１８／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＢ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×２５０ｍｍ、８２／１８／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	２４．３：Ｉ－４１ａ ２８．５：Ｉ－４１ｂ
Ｉ－３８	ＨＰＬＣ：７０／１０／２０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×２５０ｍｍ、６０／４０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	１０．２：Ｉ－３８ａ １４．４：Ｉ－３８ｂ
Ｉ－３２	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×２５０ｍｍ、６５／３０／５／０．１％のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分	２５．５：Ｉ－３２ａ ３０．１：Ｉ－３２ｂ
Ｉ－３３５	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＡ（４．６Ｘ１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ３ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	３．２６：Ｉ－３３５ａ ５．０５：Ｉ－３３５ｂ
Ｉ－２８９	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６Ｘ１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ	２．０：Ｉ－２８９ａ ３．７：Ｉ－２８９ｂ

【表７２－７】

	ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	＝１０ＭＰａ	
Ｉ－３０１	ＨＰＬＣ：６０／５／３５／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、２０分	８．７：Ｉ－３０１ａ １５．７：Ｉ－３０１ｂ
Ｉ－２６６	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（３０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、６０分	３０．５：Ｉ－２６６ａ ５１．３：Ｉ－２６６ｂ
Ｉ－２９３	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２．３：Ｉ－２９３ａ ５．０：Ｉ－２９３ｂ
Ｉ－２７６	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、３０分	７．６：Ｉ－２７６ａ ９．８：Ｉ－２７６ｂ
Ｉ－２５８	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＩＰＡ］／７５％ＣＯ２、ＩＤ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＩＰＡ］／７５％ＣＯ２、ＩＤ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．０：Ｉ－２５８ａ ４．８：Ｉ－２５８ｂ
Ｉ－２６７	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０	ＳＦＣ：５０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／５０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５	２．０：Ｉ－２６７ａ ２．９：Ｉ－２６７ｂ

【表７２－８】

	ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、５分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	
Ｉ－２９４	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ３ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．０：Ｉ－２９４ａ ４．８：Ｉ－２９４ｂ
Ｉ－２７９	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．２：Ｉ－２７９ａ ５．１：Ｉ－２７９ｂ
Ｉ－２６０	ＨＰＬＣ：６５／５／３０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：６５／５／３０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、６０分	２０．３：Ｉ－２６０ａ ２９．３：Ｉ－２６０ｂ
Ｉ－３１４	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＤ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＤ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２．５：Ｉ－３１４ａ ４．１：Ｉ－３１４ｂ
Ｉ－３１４	ＳＦＣ：６０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／４０％ＣＯ２、ＩＣ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：５０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／５０％ＣＯ２、ＩＣ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２．４：Ｉ－３４３ａ ８．２：Ｉ－３４３ｂ

【表７２－９】

Ｉ－２８１	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、３０分	１１．６：Ｉ－２８１ａ １９．８：Ｉ－２８１ｂ
Ｉ－２９８	ＨＰＬＣ：５０／５０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、３０分	７．５：Ｉ－２９８ａ １０．９：Ｉ－２９８ｂ
Ｉ－３４９	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、６０分	１２．７：Ｉ－３４９ａ ２２．６：Ｉ－３４９ｂ
Ｉ－２６８	ＳＦＣ：４５％［０．３％ＤＥＡ含有ＩＰＡ］／４５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ３ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．９：Ｉ－２６８ａ ６．２：Ｉ－２６８ｂ
Ｉ－２８６	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	３．６：Ｉ－２８６ａ ５．５：Ｉ－２８６ｂ
Ｉ－２９７	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／７５％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、	ＳＦＣ：２０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／８０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ３ｍＬ／分、２０分、ＢＰＲ	１０．１：Ｉ－２９７ａ １２．７：Ｉ－２９７ｂ

【表７２－１０】

	ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	＝１０ＭＰａ	
Ｉ－３３９	ＳＦＣ：２０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／８０％ＣＯ２、ＩＢ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：２０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／８０％ＣＯ２、ＩＢ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	５．２：Ｉ－３３９ａ ５．９：Ｉ－３３９ｂ
Ｉ－２８７	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、３０分	９．１：Ｉ－２８７ａ １４．２：Ｉ－２８７ｂ
Ｉ－２８５	ＨＰＬＣ：２０／８０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、３０分	９．８：Ｉ－２８５ｂ ２０．３：Ｉ－２８５ａ
Ｉ－３２０	ＨＰＬＣ：８０／１０／１０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＢ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：７５／２５／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＢ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、３０分	１４．２：Ｉ－３２０ａ １６．０：Ｉ－３２０ｂ
Ｉ－２７８	ＨＰＬＣ：８０／２０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：１０／９０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ０．７５ｍＬ／分、４５分	１１．１：Ｉ－２７８ａ １５．６：Ｉ－２７８ｂ
Ｉ－３１０	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍ	２．２：Ｉ－３１０ａ ２．８：Ｉ－３１０ｂ

【表７２－１１】

	、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	Ｌ／分、５分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	
Ｉ－３０５	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	３．２：Ｉ－３０５ａ ４．２：Ｉ－３０５ｂ
Ｉ－２６９	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．１：Ｉ－２６９ａ ６．１：Ｉ－２６９ｂ
	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２．８：Ｉ－２４７ａ ４．２：Ｉ－２４７ｂ
Ｉｎｔ－２８５	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．８：Ｉ－２４８ａ ８．２：Ｉ－２４８ｂ
Ｉｎｔ－２８４	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．２：Ｉ－２９２ａ ６．０：Ｉ－２９２ｂ
Ｉ－２５７	ＳＦＣ：３５％［０．	ＳＦＣ：４０％［０．３	１．４：Ｉ－

【表７２－１２】

	３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ]／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ]／６０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、５分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２５７ａ ２．０：Ｉ－２５７ｂ
Ｉ－２７４	ＳＦＣ：６０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ]／４０％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：６０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ]／４０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、５分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	１．３：Ｉ－２７４ａ ２．０：Ｉ－２７４ｂ
Ｉ－３０７	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ]／６５％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ]／７５％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、５分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２．３：Ｉ－３０７ａ ３．１：Ｉ－３０７ｂ
Ｉ－２９１	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、１０分	２．３：Ｉ－２９１ａ ４．４：Ｉ－２９１ｂ
Ｉ－２６２	ＨＰＬＣ：７０／５／２５／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：６０／１０／３０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、４０分	１３．７：Ｉ－２６２ａ １５．５：Ｉ－２６２ｂ
Ｉ－２５３	ＨＰＬＣ：６０／４０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＤＥＡ、ＩＣ（３０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ	ＨＰＬＣ：６０／３５／５／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上	３１．５：Ｉ－２５３ａ ３９．１：Ｉ－２５３ｂ

【表７２－１３】

	４０ｍＬ／分	、ＦＲ１ｍＬ／分、６０分	
Ｉ－２８３	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、１０分	３．２：Ｉ－２８３ａ ５．６：Ｉ－２８３ｂ
Ｉ－２５６	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＦＡ含有ＭＥＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＦＡ含有ＭＥＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、５分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２．６：Ｉ－２５６ａ ３．５：Ｉ－２５６ｂ
Ｉ－２５０	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７５％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．４：Ｉ－２５０ａ ５．２：Ｉ－２５０ｂ
Ｉ－２９９	ＨＰＬＣ：８０／２０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＢ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＢ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、５０分	９．４：Ｉ－２９９ａ １１．９：Ｉ－２９９ｂ
Ｉ－２８	ＨＰＬＣ：５０／５０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１．０ｍＬ／分、３０分	１６．１：Ｉ－２８ａ ２３．０：Ｉ－２８ｂ
Ｉ－２５２	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０	４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン	２．３：Ｉ－２５２ａ ３．９：Ｉ－２５２ｂ

【表７２－１４】

	ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	
Ｉ－２７７	ＨＰＬＣ：５０／５０／０．１のヘキサン／ＩＰＡ／ＤＥＡ、ＩＤ（３０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４０ｍＬ／分	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７５％ＣＯ２、ＩＤ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	７．０：Ｉ－２７７ａ ９．１：Ｉ－２７７ｂ
Ｉ－２６４	ＳＦＣ：５０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／５０％ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：５０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／５０％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ３ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	３．７：Ｉ－２６４ａ ５．４：Ｉ－２６４ｂ
Ｉ－２８２	ＳＦＣ：３５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／６５％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：２５％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７５％ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	５．３：Ｉ－２８２ａ ６．５：Ｉ－２８２ｂ
Ｉ－２５４	ＳＦＣ：４５％［０．３％ＤＥＡ含有ＩＰＡ］／５５％ＣＯ２、ＩＣ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＩＰＡ］／６０％ＣＯ２、ＩＣ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．８：Ｉ－２５４ａ ５．９：Ｉ－２５４ｂ
		ＨＰＬＣ：７５／２５／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、１５分	７．５：Ｉ－２８４ａ ９．０：Ｉ－２８４ｂ
		ＳＦＣ：３０％［０．３	４．４：Ｉ－

【表７２－１５】

		%ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ]／７０%ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	２６３ａ 7．1：Ｉ－２６３ｂ
	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（３０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１ｍＬ／分、６０分	３９．５：Ｉ－２７１ａ
Ｉ－２６１	ＳＦＣ：４０%［０．３%ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ]／６０%ＣＯ２、ＩＡ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３５%［０．３%ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ]／６５%ＣＯ２、ＩＡ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	４．６：Ｉ－２６１ａ 6．1：Ｉ－２６１ｂ
Ｉ－３０	ＨＰＬＣ：１００／０．１のＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：１００／０．１のＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＡ（４．６×５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１．０ｍＬ／分、１５分	１．４：Ｉ－３０ａ ４．４：Ｉ－３０ｂ
Ｉ－４２	ＨＰＬＣ：５０／５０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＦＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：５０／５０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＦＡ、ＩＣ（４．６×５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１．０ｍＬ／分、１０分	１．５：Ｉ－４２ａ ３．２：Ｉ－４２ｂ
Ｉｎｔ－２８３	ＨＰＬＣ：２０／８０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：２０／８０／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ０．５ｍＬ／分、３０分	１２．２：Ｉ－２７２ａ ２１．７：Ｉ－２７２ｂ
Ｉ－２７０	ＨＰＬＣ：２０／８０／０．１のヘキサン／	ＨＰＬＣ：４０／６０／０．１のヘキサン／Ｅｔ	１．３：Ｉ－２７０ａ

【表７２－１６】

	ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分	ＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（４．６×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１．０ｍＬ／分、１０分	２．４：Ｉ－２７０ｂ
Ｉ－２８０	ＳＦＣ：４０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／６０％ＣＯ２、ＩＦ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＭＥＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＦ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ４ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	３．１：Ｉ－２８０ａ ４．６：Ｉ－２８０ｂ
Ｉ－２６５	ＨＰＬＣ：８２／１８／０．１のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ２０ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×２５０ｍｍ、７０／３０／０．１％のヘキサン／ＥｔＯＨ／ＤＥＡ、１ｍＬ／分	１６．２：Ｉ－２６５ａ １９．７：Ｉ－２６５ｂ
Ｉ－３５５	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＤ（１０×２５０ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ１０ｍＬ／分、ＢＰＲ＝１５ＭＰａ	ＳＦＣ：３０％［０．３％ＤＥＡ含有ＥｔＯＨ］／７０％ＣＯ２、ＩＤ（４．６×１００ｍｍ、５ミクロン）上、ＦＲ３ｍＬ／分、１０分、ＢＰＲ＝１０ＭＰａ	３．１：Ｉ－３５５ａ ４．２：Ｉ－３５５ｂ
Ｉ－３５６	ＨＰＬＣ：７０／３０／０．１ ヘキサン／ＥＴＯＨ／ＤＥＡ、ＩＣ（２０×２５０ｍｍ：５ミクロン）上、ＦＲ１５ｍＬ／分	ＨＰＬＣ：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ４．６×２５０ｍｍ：５ミクロン、６０／４０／０．１のヘキサン／ＥＴＯＨ／ＤＥＡを使用、１ｍＬ／分。	２４．０：Ｉ－３５６ａ ２８．８：Ｉ－３５６ｂ

【１０３０】

下記の表には、本明細書において調製した化合物の^{1}Ｈ　ＮＭＲ及びＬＣ／ＭＳデータを記載する。

【表７３－１】

化合物番	^{1}Ｈ　ＮＭＲ	ＬＣ／ＭＳ

【表７３－２】

号		
Ｉ－２７ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，２Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０１（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｓ，２Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１２．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝６．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，４．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄｑ，Ｊ＝１６．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．８９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０１．５（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０１．５（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－３】

	s, 1H), 7.70 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.70 (dq, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99－3.90 (m, 2H), 2.37－2.25 (m, 1H), 2.18－2.06 (m, 1H), 2.01－1.90 (m, 1H), 1.82－1.70 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	
I－202	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.50－4.39 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 4.01－3.92 (m, 1H), 3.84－3.75 (m, 1H), 3.74－3.66 (m, 1H), 2.36－2.24 (m, 1H), 2.18 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.15 (dt, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H)	FA：m／z = 473.1 (M+H)
I－235	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.77－4.64 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01－3.91 (m, 2H), 2.37－2.27	FA：m／z = 457.5 (M+H)

【表７３－４】

	（m，１Ｈ），２．１８－２．０５（m，１Ｈ），２．００－１．９１（m，１Ｈ），１．８４－１．７２（m，１Ｈ），１．５３（s，６Ｈ），１．２８（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．３Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－１５２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６５（s，１Ｈ），８．６２（s，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５６（m，２Ｈ），７．５３－７．４７（m，１Ｈ），７．４１（s，２Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２８（m，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（s，１Ｈ），４．８７（s，１Ｈ），４．７６－４．６２（m，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（m，２Ｈ），２．３６－２．２５（m，１Ｈ），２．１６－２．０６（m，１Ｈ），２．００－１．９０（m，１Ｈ），１．９４（s，３Ｈ），１．８２－１．７０（m，１Ｈ），１．３２－１．２０（m，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５３．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６５（s，１Ｈ），８．６４（s，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（s，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．７，４．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（s，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６２（m，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９０（m，２Ｈ），２．３７－２．２５（m，１Ｈ），２．１８－２．０６（m，１Ｈ），２．０２－１．８８（m，１Ｈ），１．８１－１．７１（m，１Ｈ），１．３４－１．２１（m，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０１．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－５】

	1（s，1H），8.65（s，1H），8.22（d，J＝6.9Hz，1H），7.79－7.65（m，2H），7.51（d，J＝7.9Hz，1H），7.44（s，2H），7.33（d，J＝7.3Hz，1H），5.76（s，2H），4.89（d，J＝3.4Hz，1H），4.78－4.62（m，1H），4.13－4.04（m，1H），4.01－3.87（m，2H），2.37－2.23（m，1H），2.17－2.04（m，1H），2.01－1.87（m，1H），1.84－1.69（m，1H），1.35－1.18（m，1H）	＝604.9（M＋H）
I－53	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.70（s，1H），8.65（s，1H），8.28（d，J＝7.6Hz，1H），7.84（s，1H），7.72（s，1H），7.69（t，J＝7.7Hz，1H），7.50（d，J＝7.9Hz，1H），7.44（s，2H），7.37（d，J＝7.5Hz，1H），4.89（d，J＝4.2Hz，1H），4.77－4.64（m，1H），4.14（s，2H），4.09（dd，J＝9.7，6.0Hz，1H），4.00－3.90（m，2H），2.37－2.26（m，1H），2.11（s，1H），2.00－1.90（m，1H），1.82－1.72（m，1H），1.33－1.21（m，1H）	FA：m／z＝568.3（M＋H）
I－71	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.69（s，1H），8.64（s，1H），8.28（d，J＝7.4Hz，1H），7.85（s，1H），7.80（t，J＝7.8Hz，1H），7.72（s，1H），7.44（s，2H），7.39－7.32（m，2H），4.89（d，J＝4.3Hz，1H），4.76－4.64（m，1H），4.14（s，2H），4.08（dd，J＝9.7，6.0Hz，1H），4.00－3.91（m，2H），2.37－2.25（m，1H），2.16－2.06（m	FA：m／z＝523.9（M＋H）

【表７３－６】

	, 1H), 2.01－1.90 (m, 1H), 1.82－1.71 (m, 1H), 1.33－1.21 (m, 1H)	
I－121	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.42－7.36 (m, 2H), 7.34－7.27 (m, 2H), 7.25－7.18 (m, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77－4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.03－3.92 (m, 3H), 3.92－3.84 (m, 1H), 2.68－2.56 (m, 1H), 2.48－2.39 (m, 1H), 2.36－2.27 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17－2.07 (m, 1H), 2.00－1.89 (m, 2H), 1.88－1.72 (m, 2H), 1.33－1.21 (m, 1H)	FA：m／z = 559.0 (M+H)
I－32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50－7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36－7.28 (m, 2H), 7.26－7.19 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75－4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00－3.89 (m, 4H), 2.71－2.61 (m, 1H), 2.44－2.34 (m, 1H), 2.35－2.24 (m, 1H), 2.16－2.06 (m, 1H), 1.98－1.83 (m, 3H), 1.80－1.70 (m, 1H), 1.30－1.20 (m, 1H)	FA：m／z = 545.5 (M+H)
I－57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (	FA：m／z = 487.4 (M+H)

【表７３－７】

	s，１Ｈ），７．４４（s，２Ｈ），７．３１（s，１Ｈ），７．１８（t，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－６．９９（m，３Ｈ），４．９０（d，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６２（m，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９１（m，２Ｈ），３．７７（s，２Ｈ），２．３８－２．２８（m，１Ｈ），２．２７（s，３Ｈ），２．１６－２．０８（m，１Ｈ），２．００－１．９２（m，１Ｈ），１．８０－１．７０（m，１Ｈ），１．２６（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－８２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．８０（s，１Ｈ），８．６２（s，１Ｈ），８．４３（d，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（s，１Ｈ），７．５１－７．４５（m，１Ｈ），７．４４（s，２Ｈ），７．３７（d，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２９（m，２Ｈ），６．５２（d，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（d，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．６２（m，１Ｈ），４．１７（s，２Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９０（m，２Ｈ），２．３７－２．２６（m，１Ｈ），２．１６－２．０７（m，１Ｈ），２．００－１．９１（m，１Ｈ），１．８０－１．６９（m，１Ｈ），１．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，９．１Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５２．９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２３９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７５（s，１Ｈ），８．６５（s，１Ｈ），８．４５（d，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－８．００（m，２Ｈ），７．８５－７．７９（m，１Ｈ），７．７６－７．７０（m，２Ｈ），７．６６（d，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（d，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（s，２Ｈ），４．８９（d，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６４（m，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９１（m，２Ｈ），２．３６－２．２６	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２３．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－８】

	（m，１Ｈ），２．１６－２．０６（m，１Ｈ），１．９９－１．９１（m，１Ｈ），１．８０－１．７１（m，１Ｈ），１．２６（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．１Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－２００	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．８９（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－８．０２（ｍ，３Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３０２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．５９（ｓ，０．５Ｈ），８．５８（ｓ，０．５Ｈ），８．５５（ｓ，０．５Ｈ），８．５３（ｓ，０．５Ｈ），８．２６－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．７０－６．６４（ｍ，１Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），４．４８－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．０５（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８０．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｄ	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６４．５（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－９】

	, J = 7. 6 Hz, 1H), 5. 17 (s, 1H), 4. 91－4. 81 (m, 1H), 4. 72－4. 60 (m, 1H), 4. 10－4. 03 (m, 1H), 3. 97－3. 88 (m, 2H), 3. 21－3. 11 (m, 2H), 3. 00－2. 87 (m, 2H), 2. 75－2. 65 (m, 1H), 2. 35－2. 20 (m, 1H), 2. 15－2. 03 (m, 1H), 1. 98－1. 85 (m, 1H), 1. 80－1. 66 (m, 1H), 1. 31－1. 18 (m, 1H)	
I－294	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8. 61 (s, 1H), 8. 58 (s, 1H), 8. 15 (d, J = 7. 7 Hz, 1H), 7. 45－7. 34 (m, 3H), 7. 29－7. 23 (m, 1H), 7. 10－7. 03 (m, 1H), 6. 63－6. 56 (m, 1H), 5. 92 (s, 1H), 4. 93－4. 80 (m, 1H), 4. 74－4. 62 (m, 1H), 4. 16－4. 04 (m, 2H), 3. 98－3. 90 (m, 2H), 3. 91－3. 81 (m, 1H), 3. 06－2. 95 (m, 1H), 2. 79－2. 70 (m, 1H), 2. 35－2. 22 (m, 1H), 2. 16－2. 04 (m, 1H), 1. 98－1. 87 (m, 1H), 1. 80－1. 68 (m, 1H), 1. 31－1. 20 (m, 1H)	FA：m／z = 583. 4 (M+H)
I－267	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8. 65 (s, 1H), 8. 63 (s, 1H), 8. 25 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 93 (s, 1H), 7. 63 (s, 1H), 7. 42 (s, 2H), 7. 28－7. 22 (m, 1H), 7. 09－7. 01 (m, 1H), 6. 72－6. 65 (m, 1H), 5. 90 (s, 1H), 4. 93－4. 82 (m, 1H), 4. 76－4. 64 (m, 1H), 4. 12－3. 99 (m, 2H), 3. 98－3. 91 (m, 2H), 3. 86－3. 78 (m, 1H), 2. 99－2. 87 (m, 1H), 2. 82－2. 73 (m, 1H), 2. 37－2. 25 (m, 1H), 2. 16－2. 06 (m	FA：m／z = 549. 1 (M+H)

【表７３－１０】

	, 1H), 2.00－1.91 (m, 1H), 1.82－1.71 (m, 1H), 1.33－1.22 (m, 1H)	
I－295	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.18－7.12 (m, 2H), 7.11－7.06 (m, 1H), 6.88－6.83 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.96－4.80 (m, 1H), 4.73－4.67 (m, 1H), 4.51－4.40 (m, 1H), 4.09－4.02 (m, 1H), 3.99－3.93 (m, 1H), 3.81－3.75 (m, 1H), 3.72－3.66 (m, 1H), 3.10－3.01 (m, 1H), 2.99－2.70 (m, 3H), 2.32－2.23 (m, 1H), 2.22－2.13 (m, 1H), 1.20－1.09 (m, 1H)	FA：m／z = 546.3 (M+H)
I－267a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28－7.22 (m, 1H), 7.09－7.02 (m, 1H), 6.72－6.66 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77－4.64 (m, 1H), 4.12－3.99 (m, 2H), 3.99－3.92 (m, 2H), 3.86－3.78 (m, 1H), 2.98－2.88 (m, 1H), 2.82－2.72 (m, 1H), 2.35－2.25 (m, 1H), 2.15－2.07 (m, 1H), 2.00－1.92 (m, 1H), 1.82－1.72 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA：m／z = 549.5 (M+H)
I－267	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ	FA：m／z

【表７３－１１】

b	８．６５（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｓ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．６６（ｍ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．１２－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	＝５４９．５（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９４ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．５６（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，９．３Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８３．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９４ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．６２－６．５７（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８３．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１２】

	H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	
I－２７９a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.04 - 4.75 (m, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.25 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA：m／z = 564.4 (M+H)
I－２７９b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1	FA：m／z = 564.4 (M+H)

【表７３－１３】

	H), 2.30－2.20 (m, 1H), 2.14－2.04 (m, 1H), 1.98－1.89 (m, 1H), 1.80－1.70 (m, 1H), 1.23 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	
I－260	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.74－4.62 (m, 1H), 4.51－4.40 (m, 1H), 4.36－4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.98－3.90 (m, 2H), 2.35－2.24 (m, 1H), 2.15－2.04 (m, 1H), 2.00－1.87 (m, 1H), 1.81－1.69 (m, 1H), 1.32－1.20 (m, 1H)	FA：m／z = 616.0 (M+H)
I－260a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74－4.62 (m, 1H), 4.50－4.41 (m, 1H), 4.36－4.23 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98－3.90 (m, 2H), 2.35－2.25 (m, 1H), 2.16－2.05 (m, 1H), 1.97－1.88 (m, 1H), 1.79－1.69 (m, 1H), 1.26 (dt, J = 12.7, 9.2 Hz, 1H)	FA：m／z = 616.1 (M+H)
I－260b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19	FA：m／z = 616.1 (M+H)

【表７３－１４】

	（d，J＝7.7Hz，1H），7.66（d，J＝8.4Hz，1H），7.41（s，2H），7.36（s，1H），6.13（s，1H），4.91－4.83（m，1H），4.73－4.62（m，1H），4.50－4.40（m，1H），4.36－4.23（m，1H），4.08（dd，J＝9.6，6.0Hz，1H），3.98－3.90（m，2H），2.34－2.23（m，1H），2.15－2.05（m，1H），1.99－1.89（m，1H），1.81－1.70（m，1H），1.31－1.19（m，1H）	
I－３１４a	^{1}H NMR（４００MHz，DMSO－d_6）δ 8.68（s，1H），8.63（s，1H），8.32（d，J＝7.5Hz，1H），7.93（s，1H），7.66（d，J＝1.2Hz，1H），7.43（s，2H），7.32－7.22（m，2H），6.61（d，J＝2.0Hz，1H），6.02（s，1H），4.88（d，J＝4.5Hz，1H），4.77－4.66（m，1H），4.21－4.13（m，1H），4.13－4.06（m，1H），4.00－3.90（m，3H），3.21－3.12（m，1H），3.02－2.93（m，1H），2.37－2.28（m，1H），2.17－2.06（m，1H），2.00－1.91（m，1H），1.85－1.69（m，3H），1.29（dt，J＝13.1，9.6Hz，1H）	ＦＡ：m／z＝５７９.２（M＋H）
I－３１４b	^{1}H NMR（４００MHz，DMSO－d_6）δ 8.68（s，1H），8.63（s，1H），8.32（d，J＝7.4Hz，1H），7.93（s，1H），7.66（d，J＝1.1Hz，1H），7.43（s，2H），7.32－7.22（m，2H），6.61（d，J＝2.0Hz，1H），6.02（s，1H），4.89（d，J＝4.4Hz，1H），4.77－4.66（m，1H），4.21－4.13（m，1H），4.14－4.06（m，1H），4.00－	ＦＡ：m／z＝５７９.２（M＋H）

【表７３－１５】

	3．89（m，3H），3．21－3．11（m，1H），3．02－2．92（m，1H），2．37－2．27（m，1H），2．17－2．07（m，1H），2．01－1．92（m，1H），1．86－1．69（m，3H），1．29（dt，J＝13．2，9．4Hz，1H）	
I－343a	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8．73（s，1H），8．65（s，1H），8．27（d，J＝7．5Hz，1H），7．73（d，J＝3．9Hz，1H），7．42（s，2H），7．34－7．26（m，2H），7．12（d，J＝3．9Hz，1H），6．81（d，J＝1．6Hz，1H），6．29（s，1H），4．89（d，J＝4．1Hz，1H），4．79－4．65（m，1H），4．23－4．15（m，1H），4．13－4．06（m，1H），4．02－3．92（m，3H），3．21－3．11（m，1H），3．05－2．94（m，1H），2．39－2．27（m，1H），2．17－2．07（m，1H），2．01－1．91（m，1H），1．84－1．73（m，3H），1．29（dt，J＝12．6，9．2Hz，1H）	FA：m／z＝579．2（M＋H）
I－343b	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8．74（s，1H），8．65（s，1H），8．28（d，J＝7．4Hz，1H），7．73（d，J＝3．9Hz，1H），7．42（s，2H），7．34－7．27（m，2H），7．12（d，J＝3．9Hz，1H），6．81（d，J＝1．5Hz，1H），6．29（s，1H），4．89（d，J＝4．5Hz，1H），4．78－4．66（m，1H），4．23－4．15（m，1H），4．13－4．06（m，1H），4．02－3．92（m，3H），3．20－3．10（m，1H），3．05－2．95（m，1H），2．38－2．28（m，1H），2．17－2．07（m，1H），2．01－1．92（m，1H），1．84－1．73（m，3	FA：m／z＝579．2（M＋H）

【表７３－１６】

	H), 1.29 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	
I－３４８	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.32－7.24 (m, 2H), 6.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.89－4.82 (m, 1H), 4.74－4.60 (m, 1H), 4.14－4.01 (m, 2H), 3.99－3.88 (m, 2H), 3.85－3.72 (m, 1H), 3.28－3.14 (m, 4H), 2.95－2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59－2.54 (m, 1H), 2.35－2.24 (m, 1H), 2.15－2.05 (m, 1H), 1.99－1.82 (m, 5H), 1.80－1.67 (m, 1H), 1.31－1.17 (m, 1H)	FA：m／z = 615.2 (M+H)
I－３３	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム－d) δ 8.97 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.22－7.12 (m, 2H), 7.11－7.07 (m, 1H), 7.04－6.97 (m, 2H), 6.41－6.01 (br s, 2H), 4.72－4.59 (m, 1H), 4.34－4.15 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.53－2.39 (m, 1H), 2.39－2.24 (m, 4H), 2.19－2.07 (m, 1H), 1.95－1.84 (m, 1H), 1.33 (m, 1H)	FA：m／z = 521.4 (M+H)
I－７２	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.24－7.15 (m, 2H), 7.15－7.11 (m, 1H), 7.08－7.02 (m, 2H), 6.30－5.96 (br s, 2H), 4.75－4.61 (m, 1H), 4.36－4.13 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.52－2.38 (m, 1H), 2.37－2.24 (m, 1H), 2.18－2.08 (m, 1H), 1.97－	FA：m／z = 541.1 (M+H)

【表７３－１７】

	1.85 (m, 1H), 1.39－1.27 (m, 2H)	
I－30	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41－7.36 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28－7.21 (m, 2H), 4.81－4.71 (m, 1H), 4.25－4.11 (m, 3H), 2.54－2.44 (m, 1H), 2.31－2.20 (m, 1H), 2.19－2.09 (m, 1H), 1.94－1.83 (m, 4H), 1.40 (dt, J = 12.9, 9.1 Hz, 1H)	FA：m／z = 537.4 (M+H)
I－30a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42－7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29－7.23 (m, 2H), 4.84－4.74 (m, 1H), 4.23－4.12 (m, 3H), 2.56－2.45 (m, 1H) 2.31－2.21 (m, 1H), 2.19－2.10 (m, 1H), 1.94－1.83 (m, 4H), 1.42 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	
I－30b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42－7.38 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29－7.23 (m, 2H), 4.84－4.75 (m, 1H), 4.24－4.11 (m, 3H), 2.55－2.45 (m, 1H), 2.31－2.21 (m, 1H), 2.20－2.11 (m, 1H), 1.95－1.83 (m, 4H), 1.42 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	

【表７３－１８】

Ｉ－４２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ９．００（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝０．５ Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５３－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１ Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４２ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｔ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．０，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１ Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－４２ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｔ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝０．４ Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．０，７．１ Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１ Ｈｚ，１Ｈ）	

【表７３－１９】

Ｉ－３４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），５．９９－５．４４（ｂｒｓ，２Ｈ），４．７８－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．２６－２．６３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６５．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９．０５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．１８（ｍ，４Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），２．５１－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３９．３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－６４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．９５（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，３Ｈ），４．８６－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８３．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２６６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－２０】

b	8.61（s，1H），8.50（s，1H），8.33（d，J＝4.0Hz，1H），8.15（d，J＝7.5Hz，1H），7.65（d，J＝7.6Hz，1H），7.55－7.30（m，3H），7.26（d，J＝7.6，4.8Hz，1H），5.89（s，1H），4.89（s，1H），4.75－4.63（m，1H），4.20－4.12（m，1H），4.12－4.03（m，1H），4.00－3.88（m，3H），3.19－3.07（m，1H），2.82（d，J＝16.6Hz，1H），2.34－2.21（m，1H），2.16－2.02（m，1H），1.98－1.85（m，1H），1.79－1.66（m，1H），1.33－1.21（m，1H）	＝566.1（M＋H）
I－266a	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.61（s，1H），8.49（s，1H），8.33（d，J＝3.7Hz，1H），8.15（d，J＝7.5Hz，1H），7.65（d，J＝7.3Hz，1H），7.43（s，2H），7.36（s，1H），7.31－7.19（m，1H），5.89（s，1H），4.90（s，1H），4.74－4.63（m，1H），4.21－4.12（m，1H），4.13－4.04（m，1H），3.99－3.88（m，3H），3.19－3.05（m，1H），2.88－2.78（m，1H），2.31－2.19（m，1H），2.15－2.05（m，1H），1.98－1.87（m，1H），1.81－1.68（m，1H），1.31－1.19（m，1H）	FA：m／z＝566.2（M＋H）
I－266	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.61（s，1H），8.50（s，1H），8.33（d，J＝3.5Hz，1H），8.14（d，J＝7.2Hz，1H），7.65（d，J＝7.0Hz，1H），7.45（s，2H），7.36（s，1H），7.30－7.22（m，1H），5.89（s，1H），4.89（s，1H），4.73－4.63（m，1H），4	FA：m／z＝566.2（M＋H）

【表７３－２１】

	.２１－４.１２（m，１H），４.１２－４.０４（m，１H），３.９９－３.８８（m，３H），３.１８－３.０７（m，１H），２.８８－２.７８（m，１H），２.３６－２.２４（m，２H），２.１６－２.０３（m，２H），１.９８－１.８６（m，２H），１.８２－１.６８（m，２H），１.３２－１.２１（m，１H）	
Ｉ－２７６ｂ	^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）δ ８.６１（s，１H），８.５４（s，１H），８.１７（d，J＝７.６ Hz，１H），７.７４（d，J＝８.１ Hz，１H），７.４５（s，１H），７.４５－７.２９（m，３H），５.８８（s，１H），４.８８（s，１H），４.７５－４.６２（m，１H），４.１８－４.０４（m，２H），３.９９－３.８６（m，３H），３.１２－２.９９（m，１H），２.８８－２.７９（m，１H），２.３５－２.２５（m，１H），２.１５－２.０７（m，１H），１.９５－１.８７（m，１H），１.８１－１.６７（m，１H），１.３５－１.１８（m，１H）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６００.１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７６ａ	^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）δ ８.６１（s，１H），８.５４（s，１H），８.１７（d，J＝７.６ Hz，１H），７.７４（d，J＝８.１ Hz，１H），７.４６（s，１H），７.４２（s，２H），７.３８（d，J＝８.１ Hz，１H），５.８８（s，１H），４.９１－４.８５（m，１H），４.７４－４.６１（m，１H），４.１９－４.０４（m，２H），３.９９－３.８６（m，３H），３.１４－３.００（m，１H），２.８８－２.７６（m，１H），２.３４－２.２５（m，１H），２.１５－２.０６（m，１H），１.９９－１.８９（m，１H），１.８１－１.６７（m，１H），１.３３－１.１９（m，１H）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６００.１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７６	^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）δ ８.６２（s，１H），８.５４（s，１H），８.１８（d，J＝７.２ Hz，１H），７.７４（d，J＝８.１ Hz，１H），７.４６（d，	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６００.１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－２２】

	J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.74－4.64 (m, 1H), 4.19－4.06 (m, 2H), 4.00－3.86 (m, 3H), 3.13－3.02 (m, 1H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.36－2.24 (m, 2H), 2.15－2.07 (m, 1H), 1.99－1.88 (m, 1H), 1.81－1.73 (m, 1H), 1.33－1.22 (m, 1H)	
I－２５８b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49－7.37 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74－4.64 (m, 1H), 4.16－4.05 (m, 2H), 4.00－3.93 (m, 2H), 3.92－3.82 (m, 1H), 3.17－3.04 (m, 1H), 2.94－2.83 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36－2.25 (m, 2H), 2.16－2.07 (m, 1H), 2.02－1.90 (m, 1H), 1.82－1.70 (m, 1H), 1.32－1.21 (m, 1H)	FA：m／z = 613.2 (M+H)
I－２５８a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50－7.36 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.75－4.62 (m, 1H), 4.16－4.06 (m, 2H), 4.01－3.84 (m, 3H), 3.18－3.05 (m, 1H), 2.94－2.84 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36－2.24 (m, 1H), 2.16－2.05 (m	FA：m／z = 613.2 (M+H)

【表７３－２３】

	, 1H), 1.98－1.88 (m, 1H), 1.82－1.69 (m, 1H), 1.32－1.20 (m, 1H)	
I－293b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78－7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55－7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.06－6.99 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.76－4.66 (m, 1H), 4.36－4.26 (m, 1H), 4.13－4.06 (m, 1H), 4.00－3.92 (m, 2H), 2.38－2.28 (m, 1H), 2.16－2.08 (m, 1H), 2.00－1.90 (m, 2H), 1.82－1.72 (m, 1H), 1.35－1.24 (m, 2H)	FA：m／z = 567.2 (M+H)
I－293a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01－7.96 (m, 1H), 7.78－7.72 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55－7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.08－6.97 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77－4.65 (m, 1H), 4.37－4.26 (m, 1H), 4.14－4.06 (m, 1H), 4.01－3.92 (m, 2H), 2.37－2.24 (m, 1H), 2.19－2.07 (m, 1H), 2.01－1.91 (m, 1H), 1.84－1.73 (m, 1H), 1.33－1.22 (m, 1H)	FA：m／z = 567.2 (M+H)
I－258	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50－7.39 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.	FA：m／z = 613.2 (M+H)

【表７３－２４】

	05（s，1H），6.01（s，1H），4.88（d，J＝4.5Hz，1H），4.74－4.64（m，1H），4.16－4.03（m，2H），4.00－3.83（m，3H），3.11（s，1H），2.93－2.81（m，1H），2.36－2.25（m，1H），2.17－2.08（m，1H），2.02－1.86（m，1H），1.80－1.71（m，1H），1.34－1.20（m，1H）	
I－273	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.67（s，1H），8.65（s，1H），8.27（d，J＝7.4Hz，1H），7.93（s，1H），7.65（d，J＝1.2Hz，1H），7.44（s，2H），7.37－7.28（m，1H），6.98－6.90（m，1H），5.88（s，1H），4.89（d，J＝4.5Hz，1H），4.76－4.66（m，1H），4.13－4.07（m，1H），4.05－3.93（m，3H），3.88－3.77（m，1H），2.98－2.87（m，1H），2.84－2.73（m，1H），2.38－2.27（m，1H），2.16－2.07（m，1H），2.00－1.90（m，1H），1.81－1.72（m，1H），1.34－1.22（m，1H）	FA：m／z＝567.1（M＋H）
I－293	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.66（s，1H），8.64（s，1H），8.27（d，J＝7.7Hz，1H），7.98（s，1H），7.79－7.72（m，1H），7.62（s，1H），7.57－7.48（m，2H），7.44（s，2H），7.06－7.00（m，1H），6.11（s，1H），4.89（d，J＝3.4Hz，1H），4.75－4.64（m，1H），4.34－4.16（m，2H），4.13－4.07（m，1H），4.00－3.93（m，2H），2.36－2.28（m，1H），2.17－2.07（m，1H），2.02－1.93（m，1H），1.83－1.	FA：m／z＝567.1（M＋H）

【表７３－２５】

	７３（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－２９０ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２８（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８１（ｍ，１Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），４．７６－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０１（ｍ，３Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２５（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０１．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９０ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６２（ｄ，Ｊ＝２．９ Ｈｚ，２Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝４．４ Ｈｚ，３Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８２（ｍ，１Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝１６．７ Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２１（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０１．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２４ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６３４．３（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－２６】

	.５４－４.４１（m，１H），４.１３－３.９９（m，２H），４.０４－３.９２（m，２H），３.８３－３.７５（m，２H），３.７４－３.６７（m，２H），２.３５－２.２２（m，１H），２.２４－２.１２（m，１H），１.８９（s，３H），１.２２－１.１０（m，１H）	
Ｉ－２４ｂ	^{1}H NMR（４００MHz，DMSO）δ ８.７３（s，１H），８.６７（s，１H），８.３１（d，J＝７.６Hz，１H），７.９４（s，１H），７.６５（s，１H），７.４３（d，J＝７.８Hz，１H），７.３６（d，J＝７.８Hz，１H），７.２８（t，J＝７.８Hz，１H），５.１３（s，１H），４.５１－４.４０（m，２H），４.１０－４.０１（m，２H），４.０２－３.９１（m，２H），３.８３－３.７４（m，２H），３.７３－３.６６（m，２H），２.３５－２.２３（m，１H），２.２３－２.１２（m，１H），１.８９（s，４H），１.２１－１.０８（m，１H）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６３４.３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７ａ	^{1}H NMR（４００MHz，DMSO）δ ８.６４（d，J＝３.７Hz，２H），８.２５（d，J＝７.７Hz，１H），７.６０（s，１H），７.４９－７.２５（m，６H），６.２１（s，１H），５.８７（s，１H），４.９０（s，１H），４.７５－４.６４（m，３H），４.１３－４.０４（m，１H），４.０２－３.８８（m，２H），２.３７－２.２３（m，１H），２.１８－２.０６（m，１H），２.０３－１.８９（m，１H），１.８４－１.７０（m，１H），１.３３－１.１８（m，１H）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８３.４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７ｂ	^{1}H NMR（４００MHz，DMSO）δ ８.６４（d，J＝３.４Hz，２H），８.２５（d，J＝７.５Hz，１H），７.６０（s，１H），７.４７－７.４２（m，２H），７.４０－７.２５（m，４H），６.２２（d，J＝４.６Hz，１H），５.８７（d，J＝３.８	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８３.４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－２７】

	Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），４．７２（ｓ，３Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２０（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，２Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．１５－４．０２（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２１（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８３．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，４Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９２－５．８６（ｍ，１Ｈ），５．８６－５．８１（ｍ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．４Ｈｚ，３Ｈ），４．１４－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１８（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－２８】

	7（s，1H），8.64（s，1H），8.26（d，J＝7.5Hz，1H），7.62（s，1H），7.43（s，2H），7.36－7.29（m，2H），7.26（d，1H），7.21（d，J＝7.5Hz，1H），4.88（s，1H），4.75－4.62（m，3H），4.09（dd，J＝9.7，6.0Hz，1H），4.03－3.90（m，4H），3.35（s，3H），2.36－2.25（m，1H），2.15－2.07（m，1H），2.00－1.88（m，1H），1.81－1.71（m，1H），1.32－1.22（m，1H）	＝567.3（M＋H）
I－35	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.66（s，1H），8.64（s，1H），8.26（d，J＝7.5Hz，1H），7.59（s，1H），7.42（s，2H），7.33（t，J＝7.7Hz，2H），7.29－7.24（m，1H），7.21（d，J＝7.4Hz，1H），4.89（s，1H），4.79－4.64（m，3H），4.10（dd，J＝9.8，6.0Hz，1H），4.01－3.89（m，4H），2.35－2.28（m，1H），2.17－2.05（m，2H），2.02－1.88（m，1H），1.82－1.70（m，1H），1.32－1.20（m，1H）	FA：m／z＝553.3（M＋H）
I－22a	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.72（s，1H），8.68（s，1H），8.23（d，J＝7.5Hz，1H），7.94（s，1H），7.66（s，1H），7.46－7.41（m，3H），7.37（d，J＝7.9Hz，1H），7.29（t，J＝7.8Hz，1H），5.18（s，1H），4.89（dd，J＝4.5，2.4Hz，1H），4.78－4.66（m，1H），4.13－4.04（m，1H），4.01－3.92（m，2H），3.08－3.02（m，2H），2.35－2.29（m，1H），2.16－2.03（m，1H），2.00－1.91（m，1H），1.84－1.	FA：m／z＝618.0（M＋H）

【表７３－２９】

	７２（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－２２ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１８．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，３Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２０（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７３．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，３Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９９－	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７３．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－３０】

	3．91（m，2H），2．91－2．59（m，2H），2．35－2．23（m，1H），2．15－2．05（m，1H），2．01－1．92（m，1H），1．83－1．72（m，1H），1．32－1．20（m，1H）	
I－22	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8．72（s，1H），8．68（s，1H），8．23（d，J＝7．5 Hz，1H），7．94（s，1H），7．66（s，1H），7．46－7．41（m，3H），7．37（d，J＝7．9 Hz，1H），7．29（t，J＝7．8 Hz，1H），5．18（s，1H），4．89（dd，J＝4．5，2．4 Hz，1H），4．78－4．66（m，1H），4．13－4．04（m，1H），4．01－3．92（m，2H），3．08－3．02（m，2H），2．35－2．29（m，1H），2．16－2．03（m，1H），2．00－1．91（m，1H），1．84－1．72（m，1H），1．32－1．21（m，1H）	FA：m／z＝618．0（M＋H）
I－25	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8．69（s，1H），8．67（s，1H），8．23（d，J＝7．7 Hz，1H），7．90－7．82（m，2H），7．58（d，J＝7．6 Hz，1H），7．44（s，2H），7．39（d，J＝7．9 Hz，1H），6．39（s，1H），5．18（s，1H），4．89（dd，J＝4．5，2．3 Hz，1H），4．76－4．68（m，1H），4．13－4．05（m，1H），3．99－3．93（m，2H），2．36－2．26（m，2H），2．17－2．06（m，1H），2．02－1．91（m，1H），1．83－1．74（m，1H），1．33－1．22（m，1H）	FA：m／z＝573．1（M＋H）
I－77	^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8．81（s，1H），8．67（s，1H），8．63－8．55（m，1H），7．35－7．28（m，3H），7．26－7．19（m，2H），	FA：m／z＝580．3（M＋H）

【表７３－３１】

	7.12（s，1H），7.06－6.99（m，1H），4.88－4.75（m，1H），4.46－4.32（m，2H），4.33－4.23（m，1H），4.03－3.91（m，2H），3.62（s，1H），2.65－2.48（m，1H），2.35（s，6H），2.19－2.10（m，1H），2.10－1.99（m，1H），1.86－1.72（m，2H），1.58－1.45（m，1H）	
I－179	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.74（s，1H），8.69（s，1H），8.37（d，J＝7.5 Hz，1H），7.91（s，1H），7.46－7.39（m，2H），7.39－7.34（m，1H），7.33－7.29（m，1H），7.28－7.23（m，1H），4.73（dd，J＝15.9，8.0 Hz，1H），4.19（s，2H），4.12－4.05（m，1H），4.00－3.93（m，2H），2.55（s，2H），2.35－2.26（m，1H），2.16－2.09（m，1H），2.01－1.91（m，1H），1.81－1.73（m，1H），1.33－1.23（m，1H）	FA：m／z＝548.2（M＋H）
I－118	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.69（s，1H），8.65（s，1H），8.22（d，J＝7.5 Hz，1H），7.74（s，1H），7.45（s，2H），7.36－7.31（m，2H），7.31－7.26（m，1H），7.23（d，J＝7.5 Hz，1H），4.91（s，1H），4.76－4.63（m，1H），4.13－4.05（m，1H），4.01－3.89（m，4H），2.34－2.27（m，1H），2.14－2.09（m，1H），1.98－1.92（m，1H），1.80－1.70（m，1H），1.31－1.22（m，1H）	FA：m／z＝603.0（M＋H）
I－107	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.70（s，1H），8.66（s，1H），8.2	FA：m／z＝557.2（

【表７３－３２】

	0（d，J＝7.5Hz，1H），7.80（s，1H），7.44（s，2H），7.36（d，J＝1.6Hz，1H），7.33（d，J＝7.5Hz，1H），7.30－7.26（m，1H），7.25－7.21（m，1H），4.90（d，J＝4.4Hz，1H），4.75－4.64（m，1H），4.11－4.03（m，1H），3.99（d，J＝10.4Hz，2H），3.98－3.90（m，2H），2.34－2.25（m，1H），2.14－2.08（m，1H），1.98－1.92（m，1H），1.82－1.73（m，1H），1.30－1.21（m，1H）	M＋H）
I－157	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.67（s，1H），8.64（s，1H），8.27（d，J＝7.5Hz，1H），7.79（s，1H），7.67（s，1H），7.44（s，2H），7.39－7.33（m，2H），7.33－7.25（m，2H），4.89（d，J＝4.5Hz，1H），4.74－4.63（m，1H），4.13－4.05（m，1H），4.01－3.90（m，4H），2.35－2.28（m，1H），2.15－2.09（m，1H），2.00－1.93（m，1H），1.81－1.74（m，1H），1.30－1.23（m，1H）	FA：m／z＝523.3（M＋H）
I－165	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.67（s，1H），8.64（s，1H），8.27（d，J＝7.5Hz，1H），7.73（s，1H），7.66（s，1H），7.47－7.42（m，3H），7.43－7.38（m，1H），7.35－7.25（m，2H），4.90（d，J＝5.8Hz，1H），4.76－4.65（m，1H），4.14－4.05（m，3H），3.99－3.89（m，2H），2.35－2.25（m，1H），2.15－2.08（m，1H），1.99－1.93（m，1H），1.81－1.71（m，1H），1.31－1.	FA：m／z＝523.3（M＋H）

【表７３－３３】

	２２（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－９７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝１５．１，７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０６（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．９９－３．９２（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０７．７（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－８８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０６（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２４（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４８９．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２０５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝３．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．５８－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，１Ｈ），４．０５－	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４１．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－３４】

	3．99（m，1H），3．97－3．85（m，1H），2．34－2．29（m，1H），2．21－2．12（m，1H），1．54－1．44（m，1H）	
I－93	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8．82（s，1H），8．64（s，1H），8．45（d，J＝7．5 Hz，1H），7．45（s，2H），7．43－7．33（m，4H），7．29（d，J＝7．3 Hz，1H），6．54（d，J＝3．5 Hz，1H），4．91（d，J＝4．4 Hz，1H），4．75－4．67（m，1H），4．19（s，2H），4．13－4．06（m，1H），3．99－3．93（m，2H），2．36－2．26（m，1H），2．14－2．10（m，1H），2．00－1．93（m，1H），1．80－1．73（m，1H），1．30－1．24（m，1H）	FA：m／z＝507．3（M＋H）
I－127	^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 9．07（s，1H），8．92（d，J＝6．3 Hz，1H），8．67（s，1H），7．41－7．34（m，2H），7．33－7．28（m，3H），7．21（d，J＝3．6 Hz，1H），6．26（d，J＝3．5 Hz，1H），4．85－4．73（m，1H），4．45－4．32（m，2H），4．32－4．24（m，1H），4．11（s，2H），2．63－2．50（m，1H），2．40－2．34（m，1H），2．17－2．04（m，2H）	FA：m／z＝473．5（M＋H）
I－323	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d6）δ 8．65（s，1H），8．63（s，1H），8．31（s，1H），8．22－8．16（m，1H），7．60－7．55（m，1H），7．44（s，2H），6．93（s，1H），5．95（s，1H），4．91－4．87（m，1H），4．75－4．63（m，1H），4．22－4．14（m，1H），4．11－4．05（m，1H），3．98－3．83（m，3H），3．07－2．96（m，1H），2．86－2．76	AA：m／z＝600．1（M＋H）

【表７３－３５】

	（m，１Ｈ），２．３６－２．２３（m，１Ｈ），２．１６－２．０４（m，１Ｈ），１．９９－１．８７（m，１Ｈ），１．８１－１．７０（m，１Ｈ），１．３３－１．２０（m，１Ｈ）	
Ｉ－３１６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６１（ｓ，２Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｓ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２０（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５８０．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｓ，１Ｈ），４．８７（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．７８（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９８ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｓ，１Ｈ），５．７４－５．７０（ｍ，１Ｈ），４	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６９．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－３６】

	.88（s，1H），4.76－4.63（m，1H），4.14－4.05（m，2H），3.99－3.91（m，2H），3.88－3.79（m，1H），2.90－2.79（m，1H），2.70－2.60（m，1H），2.53（s，3H），2.35－2.24（m，1H），2.15－2.05（m，1H），1.99－1.90（m，1H），1.81－1.70（m，1H），1.32－1.21（m，1H）	
I－298b	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8.61（s，1H），8.59（s，1H），8.19（d，J＝7.4 Hz，1H），7.42－7.25（m，3H），6.23（s，1H），5.74－5.70（m，1H），4.89（br s，1H），4.76－4.63（m，1H），4.14－4.04（m，2H），3.97－3.91（m，2H），3.88－3.79（m，1H），2.90－2.79（m，1H），2.69－2.60（m，1H），2.53（s，3H），2.35－2.25（m，1H），2.15－2.05（m，1H），1.98－1.89（m，1H），1.80－1.70（m，1H），1.31－1.20（m，1H）	AA：m／z＝569.1（M＋H）
I－281	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8.65－8.62（m，2H），8.25（d，J＝7.4 Hz，1H），7.90－7.84（m，1H），7.59（d，J＝1.2 Hz，1H），7.43（s，2H），7.22－7.16（m，1H），7.12－7.05（m，1H），6.88－6.82（m，2H），6.03（s，1H），4.90（s，1H），4.76－4.64（m，1H），4.08（dd，J＝9.7，6.1 Hz，1H），3.99－3.90（m，2H），3.72（d，J＝11.7 Hz，1H），3.63（d，J＝11.7 Hz，1H），2.36－2.24（m，1H），2.16－2.04（m，1H），2.00－1.89（m，1H），1.82－1.70（m，1H），1.	AA：m／z＝557.2（M＋H）

【表７３－３７】

	33－1.21（m，1H），1.09－0.87（m，4H）	
I－281a	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8.67－8.60（m，2H），8.25（d，J＝7.6 Hz，1H），7.90－7.84（m，1H），7.59（d，J＝1.2 Hz，1H），7.42（s，2H），7.23－7.15（m，1H），7.13－7.05（m，1H），6.89－6.81（m，2H），6.03（s，1H），4.91－4.84（m，1H），4.75－4.64（m，1H），4.09（dd，J＝9.7，6.0 Hz，1H），3.99－3.91（m，2H），3.72（d，J＝11.7 Hz，1H），3.64（d，J＝11.6 Hz，1H），2.35－2.25（m，1H），2.16－2.05（m，1H），2.01－1.91（m，1H），1.82－1.72（m，1H），1.32－1.21（m，1H），1.09－0.87（m，4H）	AA：m／z＝557.2（M＋H）
I－281b	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8.66－8.60（m，2H），8.24（d，J＝7.5 Hz，1H），7.89－7.84（m，1H），7.59（d，J＝1.3 Hz，1H），7.42（s，2H），7.23－7.15（m，1H），7.12－7.05（m，1H），6.89－6.81（m，2H），6.03（s，1H），4.88（d，J＝4.2 Hz，1H），4.76－4.64（m，1H），4.09（dd，J＝9.7，6.0 Hz，1H），3.99－3.91（m，2H），3.72（d，J＝11.7 Hz，1H），3.64（d，J＝11.7 Hz，1H），2.36－2.26（m，1H），2.16－2.06（m，1H），1.99－1.90（m，1H），1.81－1.70（m，1H），1.33－1.22（m，2H），1.08－0.88（m，4H）	AA：m／z＝557.2（M＋H）
I－249a	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8.60（s，2H），8.25（d，J＝7.	FA：m／z＝614.1（

【表７３－３８】

	8 Hz, 1H), 7.49－7.41 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.49－4.39 (m, 1H), 4.09－4.02 (m, 1H), 3.99－3.92 (m, 1H), 3.80－3.73 (m, 1H), 3.71－3.64 (m, 1H), 3.21－3.02 (m, 2H), 2.98－2.83 (m, 2H), 2.73－2.64 (m, 1H), 2.31－2.11 (m, 2H), 1.20－1.09 (m, 1H)	M+H)
I－２４９b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.63－8.57 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48－7.39 (m, 3H), 7.26－7.16 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48－4.38 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 9.8, 6.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.81－3.73 (m, 1H), 3.72－3.65 (m, 1H), 3.24－3.14 (m, 1H), 3.03－2.84 (m, 2H), 2.77－2.67 (m, 1H), 2.29－2.11 (m, 2H), 1.17－1.06 (m, 1H)	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１４．１（M+H）
I－３３８	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 8.80－8.68 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 7.58－7.48 (m, 3H), 7.29－7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.14－5.06 (m, 1H), 4.84－4.71 (m, 1H), 4.17－4.05 (m, 3H), 3.94－3.88 (m, 1H), 3.88－3.79 (m, 1H), 3.08－2.96 (m, 1H), 2.81－2.72 (m, 1H), 2.38－2.28 (m, 1	ＡＡ：ｍ／ｚ＝６７８．２（M+H）

【表７３－３９】

	H), 2.23－2.13 (m, 1H), 2.13－2.03 (m, 2H), 1.56－1.45 (m, 1H), 1.04－0.92 (m, 6H)	
I－330	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.90 (br s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30－7.20 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.79－4.65 (m, 1H), 4.19－4.05 (m, 2H), 4.06－3.88 (m, 2H), 3.88－3.79 (m, 1H), 3.10－2.95 (m, 1H), 2.81－2.71 (m, 1H), 2.30－2.20 (m, 1H), 2.13－2.01 (m, 1H), 1.94－1.83 (m, 1H), 1.82－1.68 (m, 1H), 1.34－1.22 (m, 1H)	AA：m／z＝636.2 (M+H)
I－209	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d6) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.97－7.92 (m, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47－7.28 (m, 5H), 4.88 (s, 1H), 4.75－4.63 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98－3.90 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82－2.74 (m, 1H), 2.62－2.53 (m, 1H), 2.33－2.25 (m, 1H), 2.15－1.90 (m, 4H), 1.80－1.70 (m, 1H), 1.31－1.20 (m, 1H)	FA：m／z＝595.1 (M+H)
I－175	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46－7.23 (m, 5H), 7.23－7.17 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.77－4.65 (m, 1H), 4.	AA：m／z＝575.0 (M+H)

【表７３－４０】

	１１－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９２（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－９４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６７（ｓ，２Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），４．９２－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２１（ｍ，１Ｈ））、ＬＣＭＳ：（ＡＡ）Ｍ＋１　５９１．１／５９３．１．	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９１．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－９６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７３－８．５９（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．３７－７．１５（ｍ，５Ｈ），４．７７－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．３Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２３．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１６２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，２Ｈ），７．３５－７．１７（ｍ，５Ｈ），４．９２－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．８５（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４０（ｍ，１Ｈ	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４１．０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－４１】

	)	
Ｉ－１４０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，２Ｈ），５．４６（ｓ，１Ｈ），４．９２（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．４，７．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，９．３ Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４９３．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，２Ｈ），４．７８－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．４７（ｍ，６Ｈ），１．３５－１．０６（ｍ，５Ｈ），０．９９－０．８２（ｍ，２Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４９５．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２０（ｍ，２Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｓ，１Ｈ），４．５２－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１１－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．８０（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），１．４５－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．０６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１１２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．５	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－４２】

	6（s，1H），8.46（s，1H），7.37（s，1H），7.32－7.24（m，2H），7.15－7.07（m，2H），4.73－4.61（m，1H），4.13－3.97（m，3H），3.90（s，2H），2.43－2.31（m，1H），2.21－2.09（m，1H），2.09－1.96（m，1H），1.82－1.72（m，1H），1.46－1.36（m，1H）	＝604.0（M+H）
I－26	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.70（s，1H），8.64（s，1H），8.35（d，J＝7.6 Hz，1H），7.83（d，J＝1.2 Hz，1H），7.72（d，J＝1.3 Hz，1H），7.52（s，1H），7.45（s，2H），7.40（dt，J＝7.4，1.7 Hz，1H），7.33－7.22（m，2H），4.87（d，J＝5.9 Hz，1H），4.72（d，J＝4.8 Hz，1H），4.51－4.39（m，1H），4.06（dd，J＝9.7，6.2 Hz，1H），4.03－3.91（m，3H），3.82－3.73（m，1H），3.74－3.65（m，1H），2.34－2.23（m，1H），2.23－2.12（m，1H），1.21－1.06（m，1H）	FA：m／z＝585.3（M+H）
I－135b	^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.79（s，1H），8.65（s，1H），8.55（d，J＝7.3 Hz，1H），7.41（s，1H），7.25－7.15（m，2H），7.12（s，1H），7.06－7.01（m，1H），4.85－4.69（m，1H），4.43－4.30（m，2H），4.30－4.22（m，1H），4.18－4.08（m，1H），2.61－2.48（m，1H），2.41－2.28（m，4H），2.16－1.95（m，2H），1.60（d，J＝7.2 Hz，3H），1.53－1.43（m，1H）	FA：m／z＝551.4（M+H）
I－135	^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.	FA：m／z

【表７３－４３】

a	77（s，1H），8.63（s，1H），8.53（d，J＝7.2Hz，1H），7.42（s，1H），7.24－7.14（m，2H），7.11（s，1H），7.02（d，J＝7.5Hz，1H），4.82－4.66（m，1H），4.42－4.27（m，2H），4.23（dd，J＝10.0，5.8Hz，1H），4.12（q，J＝7.2Hz，1H），2.58－2.42（m，1H），2.37（s，3H），2.35－2.26（m，1H），2.20－2.07（m，1H），2.04－1.95（m，2H），1.59（d，J＝7.2Hz，3H），1.49－1.37（m，1H）	＝551.4（M＋H）
I－230	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.71（s，1H），8.66（s，1H），8.31（d，J＝7.5Hz，1H），7.87（d，J＝1.1Hz，1H），7.69（d，J＝1.2Hz，1H），7.46（s，2H），5.29（t，J＝5.8Hz，1H），4.91（d，J＝4.5Hz，1H），4.81－4.63（m，1H），4.50（d，J＝5.7Hz，2H），4.18－4.04（m，1H），4.03－3.90（m，2H），2.39－2.26（m，1H），2.20－2.05（m，1H），2.01－1.92（m，1H），1.85－1.73（m，1H），1.38－1.20（m，1H）	FA：m／z＝429.4（M＋H）
I－12a	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.64（s，1H），8.63（s，1H），8.29（d，J＝7.5Hz，1H），7.88（d，J＝1.3Hz，1H），7.73（d，J＝1.3Hz，1H），7.55（s，1H），7.40－7.16（m，3H），4.76－4.61（m，1H），4.09（dd，J＝9.7，6.0Hz，1H），4.02－3.88（m，2H），2.39－2.23（m，1H），2.15－2.03（m，1H），2.02－1.88（m，1H），1.79－1.65（m，4	FA：m／z＝552.4（M＋H）

【表７３－４４】

	H), 1.31－1.17 (m, 1H)	
I－12b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39－7.15 (m, 3H), 4.78－4.61 (m, 1H), 4.17－4.02 (m, 1H), 4.02－3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.37－2.22 (m, 1H), 2.16－2.08 (m, 1H), 2.00－1.84 (m, 1H), 1.81－1.66 (m, 4H), 1.35－1.17 (m, 1H)	FA：m／z = 552.4 (M+H)
I－217	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.84－4.74 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.27－4.10 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.59－2.47 (m, 1H), 2.35－2.24 (m, 1H), 2.24－2.13 (m, 1H), 2.01－1.86 (m, 1H), 1.53－1.37 (m, 1H)	FA：m／z = 443.5 (M+H)
I－15a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37－7.26 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.79－4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H), 2.74－2.58 (m, 2H), 2.37－2.24 (m, 1H), 2.17－2.06 (m, 1H), 2.02－1.91 (m, 1H), 1.86－1.71 (m, 1H), 1.34－1.18 (m, 1H)	FA：m／z = 572.4 (M+H)
I－15b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.2	FA：m／z = 572.4 (

【表７３－４５】

	2（d，J＝7.5 Hz，1H），7.93（s，1H），7.51（s，1H），7.42（s，2H），7.39－7.21（m，3H），5.14（s，1H），4.89（d，J＝4.3 Hz，1H），4.79－4.63（m，1H），4.10（dd，J＝9.7，6.0 Hz，1H），4.03－3.88（m，2H），2.39－2.26（m，1H），2.18－2.03（m，1H），2.02－1.87（m，1H），1.84－1.68（m，1H），1.34－1.22（m，1H）	M＋H）
I－6a	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.67（s，1H），8.64（s，1H），8.24（d，J＝7.5 Hz，1H），7.75（s，1H），7.49（s，1H），7.43（s，2H），7.36－7.20（m，3H），5.13（s，1H），4.89（d，J＝4.5 Hz，1H），4.77－4.61（m，1H），4.09（dd，J＝9.8，6.0 Hz，1H），4.01－3.88（m，2H），2.45（s，3H），2.38－2.25（m，1H），2.16－2.04（m，1H），2.03－1.85（m，1H），1.84－1.71（m，1H），1.34－1.18（m，1H）	FA：m／z＝552.2（M＋H）
I－6b	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8.67（s，1H），8.64（s，1H），8.24（d，J＝7.3 Hz，1H），7.75（s，1H），7.49（s，1H），7.44（s，2H），7.36－7.21（m，3H），5.13（s，1H），4.90（d，J＝4.4 Hz，1H），4.80－4.60（m，1H），4.08（dd，J＝9.6，6.0 Hz，1H），4.01－3.87（m，2H），2.45（s，3H），2.36－2.23（m，1H），2.16－2.03（m，1H），2.01－1.91（m，1H），1.83－1.69（m，1H），1.34－1.17（m，1H）	FA：m／z＝552.2（M＋H）
I－251	（400 MHz，DMSO）δ 8.62（s，1	FA：m／z

【表７３－４６】

a	H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77－4.61 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.01－3.87 (m, 2H), 3.20－3.14 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.99－2.81 (m, 2H), 2.76－2.62 (m, 1H), 2.39－2.23 (m, 1H), 2.17－2.05 (m, 1H), 1.96－1.83 (m, 1H), 1.80－1.68 (m, 1H), 1.35－1.21 (m, 1H)	= 644.5 (M+H)
I－251 b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75－4.61 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00－3.90 (m, 2H), 3.25－3.11 (m, 1H), 3.00－2.81 (m, 3H), 2.75－2.63 (m, 1H), 2.36－2.21 (m, 1H), 2.16－2.06 (m, 1H), 1.99－1.90 (m, 1H), 1.82－1.69 (m, 1H), 1.31－1.20 (m, 1H)	FA：m／z = 644.5 (M+H)
I－259 a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 2H), 8.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54－7.38 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4	FA：m／z = 660.4 (M+H)

【表７３－４７】

	.7 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.25-3.03 (m, 2H), 3.01-2.79 (m, 2H), 2.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.22-1.05 (m, 1H)	
I-259b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 3H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.99-2.80 (m, 3H), 2.69 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.31-2.11 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 1H)	FA：m／z = 660.3 (M+H)
I-8a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.88-2.63 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.20-	FA：m／z = 568.4 (M+H)

【表７３－４８】

	1．08 （m，1H）	
I－8b	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO）δ 8．64（s，1H），8．62（s，1H），8．36（d，J＝7．6 Hz，1H），7．88（d，J＝1．3 Hz，1H），7．74（d，J＝1．3 Hz，1H），7．56（s，1H），7．45（s，2H），7．36－7．21（m，3H），4．90（s，1H），4．74（s，1H），4．51－4．40（m，1H），4．06（dd，J＝9．7，6．1 Hz，1H），3．96（dd，J＝9．7，6．7 Hz，1H），3．78（s，1H），3．69（t，J＝4．7 Hz，1H），2．67（s，2H），2．34－2．23（m，1H），2．23－2．13（m，1H），1．74（s，3H），1．23－1．09（m，1H）	FA：m／z＝568．4（M＋H）
I－197	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8．87（s，1H），8．65（s，1H），8．49（d，J＝7．4 Hz，1H），7．97（s，1H），7．44（s，2H），7．21（s，1H），5．58（d，J＝4．5 Hz，1H），5．09（s，1H），5．05（d，J＝3．3 Hz，1H），4．90（d，J＝4．1 Hz，1H），4．87（s，1H），4．71（q，J＝8．2 Hz，1H），4．11（dd，J＝9．7，6．0 Hz，1H），3．97（dd，J＝9．7，7．0 Hz，2H），2．40－2．24（m，1H），2．19－2．04（m，1H），2．03－1．89（m，1H），1．84－1．70（m，1H），1．63（s，3H），1．33－1．23（m，1H）	FA：m／z＝453．5（M＋H）
I－139	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8．77（s，1H），8．60（s，1H），8．41（d，J＝7．4 Hz，1H），7．43（s，2H），7．34－7．17（m，10H），6．39（s，1H），4．88（d，J＝4．6 Hz，1H），4．73－4．61（m，	FA：m／z＝563．3（M＋H）

【表７３－４９】

	1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.8, 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H)	
I－２３４	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 - 8.88 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H)	FA：m／z = 425.4 (M+H)
I－２２３	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.90 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 9.7, 7.0 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H)	FA：m／z = 427.5 (M+H)
I－１８	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8	FA：m／z = 617.3 (M+H)

【表７３－５０】

	Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＦＡ）Ｍ＋１　６１７．３	
Ｉ－１８ａ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．７１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．７８－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，１Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１７．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１８ｂ	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．７１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．７７－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｓ，２Ｈ），２．３８－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１７．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１０	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－５１】

	8.73 (app d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (app d, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.36 – 2.12 (m, 2H), 1.21 – 1.11 (m, 1H)	= 633.3 (M+H)
I－１０a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.70 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.21 – 1.10 (m, 1H)	FA：m／z = 632.9 (M+H)
I－１０b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4	FA：m／z = 632.9 (M+H)

【表７３－５２】

	.47 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.71 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.12 (m, 2H), 1.20 - 1.07 (m, 1H)	
I－２８０	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.6, 5.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.37 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４７.２（Ｍ＋Ｈ）
I－２８０ａ	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４７.２（Ｍ＋Ｈ）
I－２８０	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－５３】

b	8.71（s，1H），8.67（s，1H），8.22（d，J＝7.5Hz，1H），7.84（s，1H），7.76（t，J＝7.7Hz，1H），7.60（d，J＝7.5Hz，1H），7.51（d，J＝7.7Hz，1H），5.16（s，1H），4.77－4.64（m，1H），4.08（dd，J＝9.7，6.0Hz，1H），3.99－3.90（m，2H），2.68（s，2H），2.38－2.25（m，1H），2.16－2.06（m，1H），2.00－1.89（m，1H），1.82－1.70（m，1H），1.34－1.21（m，1H）	＝547.1（M＋H）
I－272a	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.79（s，1H），8.61（s，1H），8.38（d，J＝7.4Hz，1H），7.45（s，2H），7.20（d，J＝4.0Hz，2H），7.17－7.09（m，1H），7.06（s，1H），6.80（d，J＝7.6Hz，1H），5.83（s，1H），4.91（d，J＝4.5Hz，1H），4.73－4.61（m，1H），4.14－4.02（m，2H），4.00－3.91（m，2H），3.90－3.76（m，1H），3.09－2.96（m，1H），2.81－2.74（m，1H），2.40（s，3H），2.37－2.25（m，1H），2.17－2.08（m，1H），2.01－1.91（m，1H），1.81－1.67（m，1H），1.30－1.19（m，1H）	FA：m／z＝529.2（M＋H）
I－272b	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.80（s，1H），8.61（s，1H），8.38（d，J＝7.6Hz，1H），7.45（s，2H），7.21（d，J＝4.0Hz，2H），7.17－7.10（m，1H），7.06（s，1H），6.80（d，J＝7.5Hz，1H），5.83（s，1H），4.90（d，J＝3.8Hz，1H），4.73－4.61（m，1H），4.14－4.04（m，2H），3.99－3.91（m，2H），3.90－	FA：m／z＝529.2（M＋H）

【表７３－５４】

	3.80 (m, 1H), 3.08－2.96 (m, 1H), 2.82－2.72 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37－2.27 (m, 1H), 2.15－2.07 (m, 1H), 1.99－1.90 (m, 1H), 1.79－1.70 (m, 1H), 1.31－1.20 (m, 1H)	
I－270	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42－8.36 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30－7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.89 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 1H), 4.75－4.61 (m, 1H), 4.13－4.06 (m, 2H), 4.00－3.91 (m, 2H), 3.87－3.79 (m, 1H), 3.05－2.94 (m, 1H), 2.81－2.72 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38－2.26 (m, 1H), 2.17－2.06 (m, 1H), 2.00－1.91 (m, 1H), 1.80－1.69 (m, 1H), 1.36－1.20 (m, 1H)	FA：m／z = 563.2 (M+H)
I－270a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.32－7.18 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.74－4.60 (m, 1H), 4.15－4.02 (m, 2H), 4.02－3.88 (m, 2H), 3.87－3.75 (m, 1H), 3.06－2.91 (m, 1H), 2.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36－2.26 (m, 1H), 2.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.02－1.90 (m, 1H), 1.82－1.68 (m, 1H), 1.32－1.18 (m, 1H)	FA：m／z = 563.2 (M+H)
I－270	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ	FA：m／z

【表７３－５５】

b	8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H)	= 563.1 (M+H)
I－257	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	FA：m／z = 579.2 (M+H)
I－257b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1	FA：m／z = 579.2 (M+H)

【表７３－５６】

	H), 3.08－2.97 (m, 1H), 2.81－2.73 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37－2.26 (m, 1H), 2.16－2.06 (m, 1H), 1.98－1.89 (m, 1H), 1.80－1.70 (m, 1H), 1.32－1.22 (m, 1H)	
I－261b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.30－7.22 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77－4.65 (m, 1H), 4.13－4.01 (m, 2H), 4.01－3.91 (m, 2H), 3.87－3.78 (m, 1H), 3.01－2.91 (m, 1H), 2.83－2.74 (m, 1H), 2.37－2.28 (m, 1H), 2.18－2.09 (m, 1H), 1.99－1.91 (m, 1H), 1.81－1.72 (m, 1H), 1.34－1.23 (m, 1H)	FA：m／z = 565.1 (M+H)
I－259	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.63－8.58 (m, 2H), 8.30－8.22 (m, 1H), 7.49－7.41 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.93－4.82 (m, 1H), 4.75－4.67 (m, 1H), 4.49－4.38 (m, 1H), 4.09－4.00 (m, 1H), 3.99－3.91 (m, 1H), 3.81－3.73 (m, 1H), 3.71－3.65 (m, 1H), 3.27－3.14 (m, 1H), 3.06－2.96 (m, 1H), 2.96－2.83 (m, 1H), 2.78－2.68 (m, 1H), 2.29－2.10 (m, 2H), 1.19－1.07 (m, 1H)	FA：m／z = 658.1 (M+H)
I－251	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8	FA：m／z = 642.1 (

【表７３－５７】

	.17 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 2.69 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 1H)	M+H)
I－３３３	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.85 – 4.76 (m, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 6H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 2.51 (dt, J = 13.7, 7.6 Hz, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.16 (ddd, J = 12.4, 7.5, 4.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.43 (dt, J = 13.0, 9.1 Hz, 1H)	FA: m／z = 535.1 (M+H)
I－３３２	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.34 – 4.05 (m, 7H), 2.51 (dt, J = 13.8, 7.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.50 – 1.38 (m, 1H)	FA: m／z = 535.2 (M+H)
I－２９９	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ	FA: m／z

【表７３－５８】

	8.96（s，0.5H），8.95（s，0.5H），8.58（s，1H），7.26－7.15（m，3H），6.84（s，1H），5.15（s，1H），4.85－4.74（m，1H），4.24－4.10（m，3H），3.28－3.22（m，1H），3.16－2.94（m，2H），2.91－2.78（m，1H），2.56－2.44（m，1H），2.32－2.20（m，1H），2.20－2.09（m，1H），1.96－1.84（m，1H），1.49－1.36（m，1H）	＝582.1（M＋H）
I－299a	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8.95（s，1H），8.57（s，1H），7.26－7.14（m，3H），6.84（s，1H），5.12（s，1H），4.82－4.74（m，1H），4.24－4.10（m，3H），3.28－3.21（m，1H），3.12－2.91（m，2H），2.89－2.76（m，1H），2.50（dt，J＝13.9，7.6 Hz，1H），2.32－2.19（m，1H），2.14（ddd，J＝12.4，7.4，4.4 Hz，1H），1.89（dt，J＝13.7，7.6 Hz，1H），1.42（dt，J＝13.0，9.1 Hz，1H）	FA：m／z＝582.1（M＋H）
I－299b	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8.96（s，1H），8.57（s，1H），7.25－7.15（m，3H），6.83（s，1H），5.12（s，1H），4.84－4.73（m，1H），4.24－4.10（m，3H），3.28－3.21（m，1H），3.13－2.93（m，2H），2.83（dt，J＝16.2，4.4 Hz，1H），2.49（dt，J＝13.4，7.6 Hz，1H），2.33－2.20（m，1H），2.15（ddd，J＝12.4，7.3，4.2 Hz，1H），1.96－1.85（m，1H），1.42（dt，J＝13.1，9.1 Hz，1H）	FA：m／z＝582.1（M＋H）
I－271	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ	FA：m／z

【表７３－５９】

a	８．６６（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝２０．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｄｔ，Ｊ＝１５．０，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，１Ｈ）	＝５６３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄｔ，Ｊ＝８．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１０（ｍ，４Ｈ），４．０１－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３４（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４５．５（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５６ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，４Ｈ），４．０１－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．９，９．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．８８－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｄｔ，Ｊ＝１４．５，７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１３	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－６０】

	（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－２５６ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，４Ｈ），４．０１－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，７．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４５．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６１（ｓ，０．５Ｈ），８．６０（ｓ，０．５Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．５９－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．００－３．８７（ｍ，３Ｈ），３．１６－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．２９（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６１．５（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５０ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．５９－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．００－３．８	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６１．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－６１】

	6（m，3H），3.12－3.04（m，1H），2.88－2.76（m，1H），2.54（s，3H），2.47（dt，J＝13.0，8.4Hz，1H），2.42－2.28（m，1H），1.34（dt，J＝13.2，8.7Hz，1H）	
I－250b	^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ 8.59（s，1H），8.53（s，1H），7.24（s，1H），7.22－7.15（m，2H），7.16－7.07（m，1H），6.76（d，J＝7.6Hz，1H），5.93（s，1H），4.83－4.70（m，1H），4.24－4.10（m，4H），4.01－3.89（m，1H），3.16－3.03（m，1H），2.87－2.76（m，1H），2.54（s，3H），2.52－2.43（m，1H），2.31－2.19（m，1H），2.13（ddd，J＝12.7，7.4，4.2Hz，1H），1.88（dt，J＝13.6，7.2Hz，1H），1.40（dt，J＝13.1，9.1Hz，1H）	FA：m／z＝561.2（M＋H）
I－319	^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ 8.85（s，1H），8.59（s，1H），7.70（s，1H），7.24（d，J＝7.3Hz，1H），7.16（t，J＝7.3Hz，1H），7.05（t，J＝7.5Hz，1H），6.56（d，J＝7.7Hz，1H），5.38（s，1H），4.82－4.76（m，1H），4.28－4.12（m，3H），3.46－3.35（m，1H），3.26－3.18（m，1H），3.05－2.92（m，1H），2.59－2.45（m，1H），2.37－2.22（m，1H），2.22－2.11（m，1H），2.08－1.86（m，2H），1.75－1.57（m，1H），1.53－1.38（m，1H）	FA：m／z＝578.4（M＋H）
I－283	^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ 8.73（s，1H），8.57（s，1H），7	FA：m／z＝530.4（

【表７３－６２】

	.６７（ｓ，１Ｈ），７.５８（ｓ，１Ｈ），７.１９（ｄ，Ｊ＝３.９Ｈｚ，２Ｈ），７.１７－７.０７（ｍ，１Ｈ），６.８９（ｄ，Ｊ＝７.６Ｈｚ，１Ｈ），５.３２（ｓ，１Ｈ），４.８３－４.７３（ｍ，１Ｈ），４.２６－４.１１（ｍ，３Ｈ），３.２６－３.１６（ｍ，１Ｈ），３.１５－２.９０（ｍ，３Ｈ），２.５６－２.４５（ｍ，１Ｈ），２.３３－２.２１（ｍ，１Ｈ），２.２２－２.０９（ｍ，１Ｈ），１.９５－１.８５（ｍ，１Ｈ），１.４９－１.３６（ｍ，１Ｈ）	Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８３ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８.７３（ｓ，１Ｈ），８.５６（ｓ，１Ｈ），７.６４（ｓ，１Ｈ），７.５７（ｓ，１Ｈ），７.２１－７.１３（ｍ，２Ｈ），７.１４－７.０５（ｍ，１Ｈ），６.８７（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ），５.２５（ｓ，１Ｈ），４.８２－４.７４（ｍ，１Ｈ），４.２５－４.１０（ｍ，３Ｈ），３.２３－３.１３（ｍ，１Ｈ），３.１０－２.８１（ｍ，３Ｈ），２.５０（ｄｔ，Ｊ＝１３.９，７.７Ｈｚ，１Ｈ），２.３２－２.２０（ｍ，１Ｈ），２.１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２.５，７.４，４.４Ｈｚ，１Ｈ），１.８９（ｄｔ，Ｊ＝１４.９，７.５Ｈｚ，１Ｈ），１.４２（ｄｔ，Ｊ＝１３.０，９.１Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３０.６（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８３ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８.７３（ｓ，１Ｈ），８.５６（ｓ，１Ｈ），７.６４（ｓ，１Ｈ），７.５７（ｓ，１Ｈ），７.２２－７.１３（ｍ，２Ｈ），７.１５－７.０５（ｍ，１Ｈ），６.８８（ｄ，Ｊ＝７.７Ｈｚ，１Ｈ），５.２５（ｓ，１Ｈ），４.８２－４.７４（ｍ，１Ｈ），４.２５－４.１０（ｍ，３Ｈ），３.２３－３.１４（ｍ，１Ｈ），３.１０－２.８２（ｍ，３Ｈ），２.５０（ｄｔ，Ｊ＝１４.０，７.７Ｈｚ，１Ｈ），２.３２－２.２０（ｍ，１Ｈ），２.１９－２.１０（ｍ，１Ｈ），１.９６－１.８５（ｍ，１Ｈ），１.４	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３０.６（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－６３】

	2（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－１１６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），５．８１（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．０６（ｓ，２Ｈ），２．００－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．５６（ｓ，４Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１６６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．５７（ｍ，７Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３４－１．１６（ｍ，４Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．８７－０．７６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５１．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２３８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．０７（ｍ，４Ｈ），２．０５－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３３－１．２４（ｍ，１Ｈ），０．５２－０．４４（ｍ，１Ｈ），０．４３－０．３０（ｍ，３Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０９．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－５８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ９．００（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．７	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０３．３（

【表７３－６４】

	7（s，1H），7.55－7.45（m，2H），7.37－7.29（m，2H），7.29－7.20（m，2H），4.82－4.73（m，1H），4.25－4.13（m，3H），2.50（dt，J＝12.8，7.6Hz，1H），2.32－2.20（m，1H），2.20－2.09（m，1H），1.95－1.89（m，1H），1.87（s，3H）1.42（dt，J＝12.8，9.2Hz，1H）	M＋H）
I－58a	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ9.03（s，1H），8.56（s，1H），7.77（d，J＝0.8Hz，1H），7.55－7.44（m，2H），7.36－7.30（m，2H），7.30－7.19（m，2H），4.81－4.73（m，1H），4.25－4.09（m，3H），2.50（dt，J＝13.2，7.6Hz，1H），2.32－2.21（m，1H），2.20－2.10（m，1H），1.96－1.84（m，1H），1.88（s，3H），1.41（dt，J＝13.2，8.8Hz，1H）	FA：m／z＝503.5（M＋H）
I－58b	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ9.02（s，1H），8.54（s，1H），7.77（d，J＝0.8Hz，1H），7.53－7.46（m，2H），7.37－7.30（m，2H），7.30－7.21（m，2H），4.82－4.72（m，1H），4.25－4.11（m，3H），2.56－2.45（m，1H），2.32－2.21（m，1H），2.20－2.10（m，1H），1.95－1.84（m，1H），1.88（s，3H），1.41（dt，J＝13.2，8.8Hz，1H）	FA：m／z＝503.5（M＋H）
I－212	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ9.07（s，1H），8.58（s，1H），7.36（d，J＝3.2Hz，1H），6.67（d，J＝3.2Hz，1H），4.82－4.72（m，1H），4.52（s，2H），4.27－4.08（m，3H），3.39（s，3H	FA：m／z＝427.4（M＋H）

【表７３－６５】

	), 2.52 (dt, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 1H), 1.44 (dt, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H)	
I-206	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 2.52 (dt, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.44 (dt, J = 12.8, 9.2, 1H)	FA: m/z = 413.2 (M+H)
I-220	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.48 - 1.39 (m, 1H)	FA: m/z = 397.3 (M+H)
I-216	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 - 4.10 (m, 3H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.43 (dt, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H)	FA: m/z = 413.2 (M+H)
I-208	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.13 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H),	FA: m/z = 487.4 (M+H)

【表７３－６６】

	7.61－7.57（m，2H），4.84－4.77（m，1H），4.28－4.13（m，3H），2.59－2.49（m，1H），2.35－2.23（m，1H），2.23－2.14（m，1H），2.00－1.88（m，1H），1.47（dt，J＝13.1，9.1Hz，1H）	
I－189	^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ 8.71（s，1H），8.58（s，1H），7.67（s，1H），7.62－7.41（m，4H），4.82－4.74（m，1H），4.28－4.09（m，3H），2.59－2.44（m，1H），2.33－2.19（m，1H），2.22－2.08（m，1H），1.91（dt，J＝13.5，7.2Hz，1H），1.43（dt，J＝13.1，9.1Hz，1H）	FA：m／z＝609.1（M＋H）
I－122	^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ 8.65（s，1H），8.59（s，1H），8.11（s，1H），8.01（d，J＝7.5Hz，1H），7.90（d，J＝7.8Hz，1H），7.81（t，J＝7.8Hz，1H），7.67（d，J＝1.5Hz，1H），4.83－4.73（m，1H），4.25－4.09（m，3H），2.56－2.39（m，1H），2.25（d，J＝5.7Hz，1H），2.20－2.07（m，1H），1.96－1.80（m，1H），1.49－1.34（m，1H）	FA：m／z＝625.1（M＋H）
I－277b	^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d4）δ 8.59（s，1H），8.52（s，1H），7.24（s，1H），7.04（d，J＝7.9Hz，1H），6.85（dd，J＝7.9，1.7Hz，1H），6.47（s，1H），5.86（s，1H），4.80－4.70（m，1H），4.21－4.09（m，4H），3.93－3.84（m，1H），3.07－2.96（m，1H），2.78－2.69（m，1H），2.51（s，3H），2.49－2.42（m，1	FA：m／z＝585.3（M＋H）

【表７３－６７】

	H), 2.29－2.19 (m, 1H), 2.17－2.07 (m, 1H), 1.91－1.83 (m, 1H), 1.78－1.71 (m, 1H), 1.43－1.33 (m, 1H), 0.87－0.82 (m, 2H), 0.56－0.44 (m, 2H)。	
I－２７７a	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d4) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.81－4.71 (m, 1H), 4.21－4.10 (m, 4H), 3.93－3.85 (m, 1H), 3.08－2.98 (m, 1H), 2.79－2.71 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50－2.44 (m, 1H), 2.30－2.20 (m, 1H), 2.16－2.08 (m, 1H), 1.93－1.84 (m, 1H), 1.80－1.71 (m, 1H), 1.45－1.35 (m, 1H), 0.89－0.82 (m, 2H), 0.56－0.45 (m, 2H)。	FA：m／z＝５８５.３(M+H)
I－２７７	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d4) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.79－4.68 (m, 1H), 4.22－4.06 (m, 4H), 3.91－3.83 (m, 1H), 3.06－2.96 (m, 1H), 2.76－2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48－2.40 (m, 1H), 2.23 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 2.17－2.08 (m, 1H), 1.91－1.82 (m, 1H), 1.76－1.69 (m, 1H), 1.43－1.33 (m, 1H), 0.86－0.79 (m, 2H), 0.55－0.44 (m, 2H)。	FA：m／z＝５８５.５(M+H)
I－３２９	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d4) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8	FA：m／z＝６０２.０(

【表７３－６８】

	.４３（ｓ，１Ｈ），７.３１（ｓ，２Ｈ），７.２３（ｄ，Ｊ＝９.７Ｈｚ，１Ｈ），６.９１（ｓ，１Ｈ），５.９４（ｓ，１Ｈ），４.８０－４.６９（ｍ，１Ｈ），４.２２－４.１２（ｍ，４Ｈ），３.９８－３.９０（ｍ，１Ｈ），３.１７－３.０８（ｍ，１Ｈ），２.８６（ｄ，Ｊ＝１６.７Ｈｚ，１Ｈ），２.６８（ｓ，６Ｈ），２.６６（ｓ，１Ｈ），２.５４（ｄ，Ｊ＝６.２Ｈｚ，３Ｈ），２.５１－２.４３（ｍ，１Ｈ），２.２９－２.１９（ｍ，１Ｈ），２.１６－２.０８（ｍ，１Ｈ），１.９３－１.８３（ｍ，１Ｈ），１.４６－１.３６（ｍ，１Ｈ）。	Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５２ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８.６２（ｓ，１Ｈ），８.５２（ｓ，１Ｈ），７.３１－７.２４（ｍ，２Ｈ），７.１７（ｄ，Ｊ＝７.９Ｈｚ，１Ｈ），６.８２（ｓ，１Ｈ），５.８６（ｓ，１Ｈ），４.８０－４.７１（ｍ，１Ｈ），４.２３－４.１１（ｍ，４Ｈ），３.９６－３.８６（ｍ，１Ｈ），３.３７（ｓ，１Ｈ），３.１７－３.０２（ｍ，１Ｈ），２.８１（ｄ，Ｊ＝１６.９Ｈｚ，１Ｈ），２.５１（ｓ，３Ｈ），２.４６（ｄｄ，Ｊ＝１３.４，７.２Ｈｚ，１Ｈ），２.２９－２.２０（ｍ，１Ｈ），２.１７－２.１０（ｍ，１Ｈ），１.９２－１.８４（ｍ，１Ｈ），１.４２－１.３３（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６９.２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５２ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８.６５（ｓ，１Ｈ），８.５７（ｓ，１Ｈ），７.３２（ｄ，Ｊ＝１４.２Ｈｚ，２Ｈ），７.２２（ｄ，Ｊ＝８.０Ｈｚ，１Ｈ），６.８５（ｓ，１Ｈ），５.９２（ｓ，１Ｈ），４.８３－４.７７（ｍ，１Ｈ），４.２１（ｄｄ，Ｊ＝９.６，５.７Ｈｚ，２Ｈ），４.１８－４.１１（ｍ，２Ｈ），３.９９－３.９０（ｍ，１Ｈ），３.５１（ｓ，１Ｈ），３.１４（ｓ，１Ｈ），２.８４（ｄ，Ｊ＝１６.９Ｈｚ，１Ｈ），２.５５（ｓ，３Ｈ），２.４９（ｄｄ，Ｊ＝１４.１，６.８Ｈｚ，１Ｈ），２.２６（ｄ，Ｊ＝５	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６９.２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－６９】

	.７Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，９．３Ｈｚ，１Ｈ）。	
Ｉ－２５２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，４Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｓ，１Ｈ），３．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．２，１０．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４６（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６９．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１５．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２６４ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．１２－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，１０．１，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９７．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－７０】

	３．０１（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４９（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－２６４ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，３Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝２０．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．５，１０．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．７，９．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｑ，Ｊ＝１２．８，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｑ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９７．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２６４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．０，３．３Ｈｚ，３Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝２０．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９７．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３２５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｓ，１Ｈ），４．８３－	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６５．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－７１】

	４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０９（ｍ，４Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－２８２ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．９４（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，４Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８２ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），５．９５（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１３（ｍ，４Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３６（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１０（ｍ，４Ｈ），３．９６－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５２－	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９９．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－７２】

	2.39 (m, 1H), 2.29－2.19 (m, 1H), 2.17－2.06 (m, 1H), 1.92－1.80 (m, 1H), 1.58－1.45 (m, 1H)。	
I－41a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 15.9, 8.1 Hz, 1H), 4.22－4.12 (m, 3H), 4.11－4.05 (m, 1H), 4.04－3.93 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.53－2.44 (m, 1H), 2.36－2.22 (m, 2H), 2.16－2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.93－1.84 (m, 1H), 1.81－1.70 (m, 1H), 1.46－1.36 (m, 1H)。	FA：m／z = 593.4 (M+H)
I－41b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30－7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 4.22－4.11 (m, 3H), 4.10－4.04 (m, 1H), 4.04－3.92 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.53－2.44 (m, 1H), 2.36－2.22 (m, 2H), 2.17－2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.93－1.84 (m, 1H), 1.80－1.70 (m, 1H), 1.45－1.35 (m, 1H)。	FA：m／z = 593.4 (M+H)
I－154	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.2	FA：m／z = 593.4 (M+H)

【表７３－７３】

	9（d，J＝6．7Hz，2H），7．25（dd，J＝5．7，3．3Hz，1H），5．88（s，1H），4．80－4．74（m，1H），4．19－4．09（m，3H），2．50－2．42（m，1H），2．26－2．19（m，1H），2．14－2．06（m，1H），1．88－1．82（m，1H），1．43－1．34（m，1H）。	
I－110	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8．67（s，1H），8．56（s，1H），7．44（s，1H），7．28（t，J＝7．7Hz，1H），7．20（d，J＝12．6Hz，2H），7．12（d，J＝7．5Hz，1H），4．77（dd，J＝15．6，7．7Hz，1H），4．26－4．10（m，3H），4．00（s，2H），3．89（dd，J＝11．3，3．0Hz，2H），2．81（d，J＝7．2Hz，2H），2．48（dd，J＝13．2，7．2Hz，1H），2．18（ddd，J＝17．9，16．8，6．2Hz，2H），1．94－1．82（m，1H），1．80－1．68（m，1H），1．61（d，J＝13．1Hz，2H），1．55－1．16（m，4H）。	FA：m／z＝623．5（M＋H）
I－103	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8．74（s，1H），8．62（s，1H），7．63（s，1H），6．83（d，J＝3．8Hz，1H），6．74（d，J＝3．8Hz，1H），6．04（s，1H），4．80（dd，J＝16．1，8．1Hz，1H），4．32－4．01（m，3H），2．55－2．45（m，1H），2．30－2．10（m，2H），1．95－1．84（m，1H），1．43（dd，J＝21．5，9．9Hz，1H）。	FA：m／z＝579．3（M＋H）
I－9a	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8．64（s，1H），8．55（s，1H），7．51（s，1H），7．40（s，1H），7．29（d，J＝6．7Hz，2H），7．25（dd，J＝5．7，3．3Hz，1H），5．8	FA：m／z＝573．1（M＋H）

【表７３－７４】

	8（s，1H），4.80－4.74（m，1H），4.19－4.09（m，3H），2.50－2.42（m，1H），2.26－2.19（m，1H），2.14－2.06（m，1H），1.88－1.82（m，1H），1.43－1.34（m，1H）。	
I－141	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.69（s，1H），8.57（s，1H），7.49（s，1H），5.20（s，1H），5.12（s，1H），4.92（d，J＝1.0 Hz，1H），4.77（dd，J＝16.0，8.0 Hz，1H），4.20－4.09（m，3H），2.63（s，3H），2.51－2.43（m，1H），2.28－2.18（m，1H），2.16－2.08（m，1H），1.92－1.83（m，1H），1.40（dd，J＝9.1，4.1 Hz，1H）。	FA：m／z＝503.3（M＋H）
I－9b	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.68（s，1H），8.58（s，1H），7.56（s，1H），7.45（s，1H），7.37－7.32（m，2H），7.31－7.26（m，1H），5.93（s，1H），4.79（dd，J＝16.0，8.1 Hz，1H），4.22－4.12（m，3H），2.48（dd，J＝13.4，7.3 Hz，1H），2.26（d，J＝5.4 Hz，1H），2.19－2.12（m，1H），1.91（dd，J＝7.2，4.7 Hz，1H），1.45－1.37（m，1H）。	FA：m／z＝573.1（M＋H）
I－207	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.81（s，1H），8.59（s，1H），7.85（t，J＝1.7 Hz，1H），7.79－7.71（m，2H），7.68（dd，J＝8.0，1.1 Hz，1H），7.54（t，J＝7.9 Hz，1H），4.83－4.77（m，1H），4.24－4.11（m，3H），2.54－2.46（m，1H），2.30－2.22（m，1H），2.18－2.10（m，1H），	FA：m／z＝571.0（M＋H）

【表７３－７５】

	１．９５－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－９０ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．２８（ｍ，３Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－９０ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．２６（ｍ，３Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１１（ｍ，３Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－９０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，３Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０９（ｍ，３Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１１ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，２Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５３．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－７６】

	, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51－2.43 (m, 1H), 2.30－2.22 (m, 1H), 2.18－2.11 (m, 1H), 1.93－1.87 (m, 1H), 1.45－1.37 (m, 1H)。	
I－11b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37－7.20 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 4.81－4.73 (m, 1H), 4.23－4.09 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.51－2.42 (m, 1H), 2.30－2.22 (m, 1H), 2.18－2.10 (m, 1H), 1.93－1.85 (m, 1H), 1.44－1.37 (m, 1H)。	FA：m／z = 553.1 (M+H)
I－11	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34－7.23 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.81－4.74 (m, 1H), 4.33－4.08 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34－2.20 (m, 1H), 2.19－2.06 (m, 1H), 1.94－1.82 (m, 1H), 1.75－1.56 (m, 1H), 1.54－1.34 (m, 2H)。	FA：m／z = 553.1 (M+H)
I－100	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35－7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.81－4.69 (m, 1H), 4.25－4.13 (m, 3H), 2.52－2.45 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30－2.21 (m, 1H), 2.19－2.09 (m, 1H), 1.94－1.85 (m, 1H), 1.45－1.37 (m, 1H)。	FA：m／z = 549.1 (M+H)
I－102a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.5	FA：m／z = 587.1 (

【表７３－７７】

	1（s，1H），7.40（s，1H），7.29（d，J＝6.7Hz，2H），7.25（dd，J＝5.7，3.3Hz，1H），5.88（s，1H），4.80－4.74（m，1H），4.19－4.09（m，3H），2.50－2.42（m，1H），2.26－2.19（m，1H），2.14－2.06（m，1H），1.88－1.82（m，1H），1.43－1.34（m，1H）。	M＋H）
I－102b	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.79（s，1H），8.62（s，1H），7.78（s，1H），7.47（d，J＝1.6Hz，1H），7.35－7.24（m，3H），4.84－4.77（m，1H），4.23－4.11（m，3H），2.55－2.48（m，1H），2.30－2.25（m，1H），2.18－2.13（m，1H），1.97（s，3H），1.94－1.90（m，1H），1.48－1.42（m，1H）。	FA：m／z＝587.1（M＋H）
I－102	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.79（s，1H），8.61（s，1H），7.78（s，1H），7.47（s，1H），7.36－7.24（m，3H），4.84－4.78（m，1H），4.24－4.12（m，3H），2.55－2.48（m，1H），2.30－2.23（m，1H），2.20－2.13（m，1H），1.96（s，3H），1.95－1.87（m，1H），1.45－1.38（m，1H）。	FA：m／z＝587.1（M＋H）
I－9	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.68（s，1H），8.59（s，1H），7.55（s，1H），7.44（s，1H），7.40－7.20（m，3H），5.92（s，1H），4.84－4.73（m，1H），4.27－4.10（m，3H），2.54－2.42（m，1H），2.32－2.21（m，1H），2.20－2.08（m，1H），1.96－1.83（m，1H），1.47－1.39（m，1H）。	FA：m／z＝573.0（M＋H）

【表７３－７８】

Ｉ－１６８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．８５－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５０．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．１９（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１６－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３３（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９３．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１８１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．７６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｑ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｑｄ，Ｊ＝９．８，６．０ Ｈｚ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｔ，Ｊ＝１４．３，７．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，７．６，４．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．９０	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８７．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－７９】

	（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ）。	
Ｉ－２０３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８５－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１０．７，１０．３，５．８Ｈｚ，３Ｈ），２．５０（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．０Ｈｚ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１４３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．７１（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｔｑ，Ｊ＝１１．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，７．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５５．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝１．７，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，４Ｈ），４．７７（ｐ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄｄｔ，Ｊ＝１５．９，９．７，７．１，３．５Ｈｚ，３Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．５２－２	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７１．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－８０】

	.43 (m, 1H), 2.24 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.13 (ddt, J = 12.5, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 1H)。	
I－２８ｂ	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－ｄ４) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.15 (tt, J = 9.8, 5.2 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.48 (dt, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 12.4, 7.6, 4.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.41 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７１.１（Ｍ＋Ｈ）
I－２８ａ	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－ｄ４) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 4.77 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H)。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７１.０（Ｍ＋Ｈ）
I－６８	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－ｄ４) δ 8.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.69 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 4.76 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16 (ddtd, J = 13.3, 9.7, 7.1, 6.3, 3.8 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (dq, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (ddt, J = 12.3, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.8	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３７.０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－８１】

	３（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４８（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－１３７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．１１（ｍ，３Ｈ），４．７７（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｑｄ，Ｊ＝９．８，５．８Ｈｚ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，７．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２２．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－６９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，１Ｈ），４．７７（ｐ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｄｄｔ，Ｊ＝１５．９，９．７，７．０，３．４Ｈｚ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｄｑ，Ｊ＝１５．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．４，８．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０６．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１４５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｑｄ，Ｊ＝９．８，５．９Ｈｚ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．５，４．４	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８９．０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－８２】

	Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ）。	
Ｉ－６５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ９．０５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．９Ｈｚ，３Ｈ），４．８８（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．０４（ｍ，３Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），２．５５－２．３６（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５１（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９２ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．０８（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４４．５（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９２ｂ	ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．０８（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１８－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ：	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４４．５（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－８３】

	（ＦＡ） Ｍ＋１ ５４４．５	
Ｉ－２４７ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ８．６６ （ｓ，１Ｈ），８．５５ （ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２５ （ｍ，２Ｈ），７．１６－７．０６ （ｍ，１Ｈ），６．８６ （ｓ，１Ｈ），５．２６ （ｓ，１Ｈ），４．６１－４．５０ （ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１３ （ｍ，２Ｈ），４．０２－３．８３ （ｍ，２Ｈ），３．１８－２．９５ （ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７８ （ｍ，１Ｈ），２．６２ （ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４２ （ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３１ （ｍ，１Ｈ），１．４４－１．２７ （ｍ，２Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６４０．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２４７ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ８．７０－８．６２ （ｍ，１Ｈ），８．５９－８．５０ （ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２６ （ｍ，２Ｈ），７．１１ （ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８６ （ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．２６ （ｓ，１Ｈ），４．６２－４．４９ （ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１３ （ｍ，２Ｈ），４．００－３．８５ （ｍ，２Ｈ），３．１８－２．９５ （ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７７ （ｍ，１Ｈ），２．６１ （ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４２ （ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２９ （ｍ，１Ｈ），１．４１－１．２６ （ｍ，２Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６４０．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２４８ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ８．６３ （ｓ，１Ｈ），８．５３ （ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２４ （ｍ，２Ｈ），７．１５－７．０５ （ｍ，１Ｈ），６．８６ （ｓ，１Ｈ），５．２３ （ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７１ （ｍ，１Ｈ），４．２９－４．０８ （ｍ，３Ｈ），３．３１－３．２４ （ｍ，１Ｈ），３．１７－２．９１ （ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７４ （ｍ，１Ｈ），２．６１ （ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４１ （ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２０ （ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０８ （ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８１ （ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３３ （ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６２４．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２４８ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ８．６３ （ｓ，１Ｈ），８．５３ （ｓ，１Ｈ），７．３	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６２４．１（

【表７３－８４】

	7－7.24（m，2H），7.17－7.07（m，1H），6.86（s，1H），5.24（s，1H），4.84－4.70（m，1H），4.29－4.08（m，3H），3.30－3.23（m，1H），3.16－2.92（m，2H），2.86－2.75（m，1H），2.61（s，3H），2.55－2.41（m，1H），2.34－2.21（m，1H），2.19－2.09（m，1H），1.96－1.83（m，1H），1.49－1.33（m，1H）。	M＋H）
I－261a	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.72（s，1H），8.59（s，1H），7.80（d，J＝0.9 Hz，1H），7.58（d，J＝1.3 Hz，1H），7.25－7.18（m，2H），6.91（s，1H），5.90（s，1H），4.88－4.75（m，1H），4.27－4.08（m，4H），3.97－3.86（m，1H），3.09－2.95（m，1H），2.90－2.79（m，1H），2.58－2.45（m，1H），2.34－2.22（m，1H），2.22－2.11（m，1H），1.98－1.87（m，1H），1.50－1.36（m，1H）	FA：m／z＝565.3（M＋H）
I－261b	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.71（s，1H），8.57（s，1H），7.79（s，1H），7.56（d，J＝1.0 Hz，1H），7.24－7.15（m，2H），6.89（s，1H），5.87（s，1H），4.86－4.72（m，1H），4.27－4.04（m，4H），3.98－3.84（m，1H），3.12－2.94（m，1H），2.89－2.76（m，1H），2.57－2.44（m，1H），2.36－2.22（m，1H），2.20－2.09（m，1H），1.98－1.81（m，1H），1.50－1.37（m，1H）。	FA：m／z＝565.3（M＋H）
I－263a	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.63（s，1H），8.53（s，1H），7.2	FA：m／z＝578.4（

【表７３－８５】

	9（s，1H），7.17（s，2H），6.71（s，1H），5.23（s，1H），4.83－4.69（m，1H），4.32－4.07（m，3H），3.40－3.23（m，1H），3.12－2.94（m，2H），2.90－2.75（m，1H），2.61（s，3H），2.55－2.39（m，1H），2.33－2.19（m，1H），2.18－2.09（m，1H），1.96－1.78（m，1H），1.50－1.34（m，1H）。	M＋H）
I－263b	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.63（s，1H），8.53（s，1H），7.29（s，1H），7.17（s，2H），6.71（s，1H），5.23（s，1H），4.83－4.70（m，1H），4.27－4.10（m，3H），3.41－3.24（m，1H），3.15－2.95（m，2H），2.87－2.76（m，1H），2.61（s，3H），2.55－2.38（m，1H），2.33－2.20（m，1H），2.18－2.08（m，1H），1.96－1.80（m，1H），1.48－1.33（m，1H）。	FA：m／z＝578.4（M＋H）
I－306	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.63（s，1H），8.54（s，1H），7.29（s，1H），7.19（d，J＝8.2 Hz，2H），6.64（s，1H），4.79（dd，J＝16.0，7.9 Hz，1H），4.66（s，1H），4.29－4.09（m，3H），3.28－3.10（m，2H），2.95－2.85（m，1H），2.83－2.71（m，1H），2.60（s，3H），2.55－2.41（m，1H），2.36（s，3H），2.31－2.21（m，1H），2.19－2.07（m，1H），1.95－1.82（m，1H），1.50－1.32（m，1H）。	FA：m／z＝592.4（M＋H）
I－322	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.73（s，1H），8.55（d，J＝19.2 Hz，1H），7.96（t，J＝7.2 Hz，	FA：m／z＝564.1（M＋H）

【表７３－８６】

	1H), 7.55 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.46 (m, 4H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H)。	
I－２６１	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.34 (m, 1H)。)。	FA：m／z = 565.3 (M+H)
I－１４９	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 1H), 4.28 - 4.07 (m, 3H), 2.57 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.46 - 1.32 (m, 1H)。	FA：m／z = 609.3 (M+H)
I－６３	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.	FA：m／z = 603.3 (M+H)

【表７３－８７】

	5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.81－4.69 (m, 1H), 4.32－4.07 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.58－2.38 (m, 1H), 2.35－2.21 (m, 1H), 2.21－2.08 (m, 1H), 1.95－1.79 (m, 1H), 1.48－1.31 (m, 1H)。	
I－２４０	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.86－4.74 (m, 1H), 4.31－4.08 (m, 3H), 2.61－2.45 (m, 1H), 2.38－2.23 (m, 1H), 2.22－2.11 (m, 1H), 2.00－1.84 (m, 1H),	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４５７.３（Ｍ＋Ｈ）
I－１４２	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39－7.16 (m, 4H), 4.84－4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.24－4.11 (m, 3H), 2.60－2.39 (m, 1H), 2.34－2.21 (m, 1H), 2.21－2.08 (m, 1H), 1.97－1.84 (m, 1H), 1.48－1.34 (m, 1H)。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５３.３（Ｍ＋Ｈ）
I－２２９	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.88－4.77 (m, 1H), 4.27－4.13 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.56－2.47 (m, 1H), 2.36－2.24 (m, 1H), 2.23－2.12 (m, 1H), 1.99－1.88 (m, 1H), 1.53－1.39 (m, 1H)。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４４１.０（Ｍ＋Ｈ）
I－８５	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６９.２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－８８】

	s，１Ｈ），７．２９（ｔｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０９（ｍ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－８６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８７－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．０７（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０９（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９１．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０９（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３３（ｍ，１	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９１．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－８９】

	H)。	
I－１３６	^{1}H NMR (４００ MHz, MeOD) δ ８.６１ (s, １H), ８.５５ (s, １H), ７.４８ (s, １H), ７.３０－７.１７ (m, ３H), ７.１５ (s, ２H), ５.０８ (t, J = ６.５ Hz, １H), ４.８７－４.７３ (m, １H), ４.３３－４.１４ (m, ３H), ３.１０ (dd, J = １３.４, ６.５ Hz, １H), ３.０１ (dd, J = １３.４, ６.６ Hz, １H), ２.６４－２.４２ (m, １H), ２.３６－２.２３ (m, １H), ２.２２－２.０９ (m, １H), １.９７－１.８３ (m, １H), １.５２－１.３５ (m, １H)。	FA：m／z = ５５３.５ (M+H)
I－１６a	^{1}H NMR (４００ MHz, MeOD) δ ８.６９ (s, １H), ８.６０ (s, １H), ７.６１ (s, １H), ７.５７ (s, １H), ７.４５ (d, J = ７.３ Hz, １H), ７.３８ (d, J = ７.８ Hz, １H), ７.２８ (t, J = ７.８ Hz, １H), ５.９３ (s, １H), ４.８７－４.７３ (m, １H), ４.２８－４.０９ (m, ３H), ２.５９－２.４４ (m, １H), ２.３５－２.２２ (m, １H), ２.２１－２.０９ (m, １H), １.９８－１.８３ (m, １H), １.５１－１.３７ (m, １H)。	FA：m／z = ６１８.９ (M+H)
I－１６b	^{1}H NMR (４００ MHz, MeOD) δ ８.６９ (s, １H), ８.６１ (s, １H), ７.６１ (s, １H), ７.５７ (s, １H), ７.４９－７.４１ (m, １H), ７.３７ (d, J = ７.８ Hz, １H), ７.２８ (t, J = ７.８ Hz, １H), ５.９３ (s, １H), ４.８７－４.７３ (m, １H), ４.３１－４.０７ (m, ３H), ２.５９－２.４１ (m, １H), ２.３５－２.２２ (m, １H), ２.２１－２.０９ (m, １H), １.９９－１.８３ (m, １H), １.５２－１.３４ (m, １H)。	FA：m／z = ６１８.９ (M+H)
I－１３８	^{1}H NMR (４００ MHz, MeOD) δ ８.７０ (s, １H), ８.５８ (s, １H), ７.６２ (d, J = １.２ Hz, １H), ７.５４ (	FA：m／z = ５５２.１ (M+H)

【表７３－９０】

	d, J = 1. 3 Hz, 1H), 7. 13 (t, J = 8. 1 Hz, 1H), 6. 80 - 6. 68 (m, 2H), 6. 65 (dd, J = 7. 9, 1. 1 Hz, 1H), 4. 84 - 4. 73 (m, 1H), 4. 58 (s, 2H), 4. 29 - 4. 11 (m, 3H), 3. 03 (s, 3H), 2. 58 - 2. 43 (m, 1H), 2. 37 - 2. 22 (m, 1H), 2. 20 - 2. 10 (m, 1H), 1. 97 - 1. 82 (m, 1H),	
I－１８３	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 59 (s, 2H), 7. 50 (d, J = 1. 2 Hz, 1H), 7. 37 (d, J = 1. 3 Hz, 1H), 7. 19 (td, J = 8. 2, 1. 7 Hz, 1H), 7. 03 (dd, J = 7. 4, 1. 6 Hz, 1H), 6. 93 (d, J = 8. 2 Hz, 1H), 6. 83 (td, J = 7. 4, 1. 0 Hz, 1H), 4. 86 - 4. 73 (m, 1H), 4. 30 - 4. 13 (m, 3H), 3. 82 (s, 3H), 2. 94 (s, 4 H), 2. 60 - 2. 45 (m, 1H), 2. 38 - 2. 23 (m, 1H), 2. 22 - 2. 11 (m, 1H), 1. 98 - 1. 81 (m, 1H), 1. 52 - 1. 34 (m, 1H)。	FA：m／z = 533. 2 (M+H)
I－８３	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 76 (s, 1H), 8. 60 (s, 1H), 7. 81 (d, J = 1. 2 Hz, 1H), 7. 68 (d, J = 1. 2 Hz, 1H), 6. 99 (d, J = 7. 7 Hz, 1H), 6. 66 - 6. 52 (m, 2H), 4. 87 - 4. 76 (m, 1H), 4. 33 (s, 2H), 4. 27 - 4. 11 (m, 3H), 3. 40 (t, J = 8. 3 Hz, 2H), 2. 93 (t, J = 8. 3 Hz, 2H), 2. 62 - 2. 43 (m, 1H), 2. 35 - 2. 22 (m, 1H), 2. 22 - 2. 11 (m, 1H), 1. 98 - 1. 86 (m, 1H), 1. 58 - 1. 35 (m, 1H)。	FA：m／z = 564. 2 (M+H)
I－１１４	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8. 61 (d, J = 24. 8 Hz, 2H), 7. 59	FA：m／z = 528. 1 (

【表７３－９１】

	（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，Ｊ＝３．２，０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），４．８６－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３６（ｍ，１Ｈ）。	Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１０８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７２－８．４２（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝４２．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝１８．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１４（ｍ，２Ｈ），４．８５－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．３７－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０３．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９６		ＦＡ：ｍ／ｚ＝４９５．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－６６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２２－６．１４（ｍ，２Ｈ），４．８７－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１３（ｍ，３Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），２．５９－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１３．０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－９２】

Ｉ－１４６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７３－８．５５（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．１０（ｍ，４Ｈ），４．８７－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１１（ｍ，３Ｈ），３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３７．３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１１９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄｄ，Ｊ＝３．４，０．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），２．６２－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３８（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｂｒ，２Ｈ），４．８７－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．６３－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２３．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２５３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９９．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－９３】

	J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (brs, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H)	
I－２５３a	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.48 (dt, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 12.9, 9.2 Hz, 1H)	FA: m／z = 599.1 (M+H)
I－２５３b	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.48 (dt, J = 13.9, 7.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.88 (	FA: m／z = 599.1 (M+H)

【表７３－９４】

	ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－２９１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，３Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６０．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９１ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｂｒｓ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．００（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，７．５，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．３Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６０．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９１ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６０．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－９５】

	（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｂｒｓ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．８２（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１２－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，８．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，７．５，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．３Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－３１７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，３Ｈ），４．８３－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），１．９７－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７９．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３０７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｓ，２Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５２（ｍ，１	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７８．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－９６】

	H), 2.36－2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16－2.07 (m, 1H), 1.99－1.89 (m, 1H), 1.80－1.71 (m, 1H), 1.32－1.24 (m, 1H)	
I－３０７a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46－7.36 (br s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75－4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.99－3.90 (m, 2H), 3.05－2.92 (m, 2H), 2.85－2.74 (m, 1H), 2.57－2.52 (m, 1H), 2.36－2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15－2.05 (m, 1H), 1.96 (ddd, J = 12.0, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.83－1.70 (m, 1H), 1.32－1.18 (m, 1H)	FA：m／z = 578.4 (M+H)
I－３０７b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45－7.36 (br s, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.75－4.62 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00－3.89 (m, 2H), 3.06－2.91 (m, 2H), 2.87－2.73 (m, 1H), 2.56－2.52 (m, 1H), 2.36－2.27 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17－2.06 (m, 1H), 1.98－1.88 (m, 1H), 1	FA：m／z = 578.4 (M+H)

【表７３－９７】

	.７３（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－２７４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｂｒｓ，２Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６４．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７４ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．１２（ｍ，４Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，７．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６４．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７４ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．０８（ｍ，４Ｈ），６．８	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６４．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－９８】

	7（d，J＝1．7Hz，1H），5．14（s，1H），4．93－4．84（m，1H），4．76－4．64（m，1H），4．09（dd，J＝9．8，6．0Hz，1H），4．00－3．90（m，2H），3．12－2．93（m，2H），2．92－2．65（m，3H），2．37－2．24（m，1H），2．18－2．04（m，1H），1．96（ddd，J＝11．7，7．5，3．7Hz，1H），1．83－1．73（m，1H），1．26（dt，J＝12．8，9．2Hz，1H）	
I－334	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8．66（s，1H），8．64（s，1H），8．24（d，J＝7．4Hz，1H），7．64－7．56（brs，2H），7．43（s，2H），7．35（s，1H），7．33－7．25（m，2H），6．31（s，1H），4．88（d，J＝3．8Hz，1H），4．77－4．63（m，1H），4．09（dd，J＝9．8，6．0Hz，1H），4．01－3．79（m，3H），3．19（s，1H），2．89－2．74（m，2H），2．36－2．26（m，1H），2．17－2．05（m，1H），2．00－1．90（m，1H），1．82－1．71（m，1H），1．41（s，9H），1．33－1．19（m，1H）	FA：m／z＝664．4（M＋H）
I－311b	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8．60（s，1H），8．52（s，1H），8．11（d，J＝7．5Hz，1H），7．45－7．40（brs，2H），7．32（s，1H），7．21（d，J＝1．1Hz，2H），6．66（s，1H），4．86（d，J＝4．6Hz，1H），4．75－4．60（m，1H），4．57（s，1H），4．08（dd，J＝9．7，6．0Hz，1H），4．01－3．85（m，2H），3．14－2．97（m，2H），2．83－2．71（m，1H），2．60－2．52（m，1H），2．38－2．25（m	FA：m／z＝612．3（M＋H）

【表７３－９９】

	, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.89 (ddd, J = 11.9, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H)	
I-311a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.39 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.94 (ddd, J = 11.7, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H)	FA：m／z = 612.3 (M+H)
I-255b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.23-3.02 (m, 2H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.33-1.17 (m, 1H)	FA：m／z = 598.3 (M+H)
I-255a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8	FA：m／z = 598.2 (

【表７３－１００】

	.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.23 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.31 - 1.16 (m, 1H)	M+H)
I－３４９	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.08 - 2.86 (m, 2H), 2.67 - 2.45 (m, 2H), 2.32 - 2.07 (m, 3H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H)	FA: m／z = 549.0 (M+H)
I－３４９a	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 2.32 - 2.10 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H)。	FA: m／z = 549.2 (M+H)
I－３４９b	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7	FA: m／z = 548.9 (

【表７３－１０１】

	.６３（d，J＝1.０Ｈｚ，１Ｈ），７.５３（d，J＝1.３Ｈｚ，１Ｈ），７.２５（d，J＝８.１Ｈｚ，１Ｈ），７.１７（ｄｄ，J＝８.０，１.７Ｈｚ，１Ｈ），６.９８（s，１Ｈ），４.８３－４.７４（m，１Ｈ），４.５１（t，J＝８.０Ｈｚ，１Ｈ），４.２４－４.１２（m，３Ｈ），３.０８－２.８５（m，２Ｈ），２.６７－２.４５（m，２Ｈ），２.３２－２.０９（m，３Ｈ），１.９５－１.８４（m，１Ｈ），１.４８－１.３６（m，１Ｈ）	Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３００ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９.８６（ｓ，１Ｈ），８.５６（ｓ，１Ｈ），７.２１（ｓ，２Ｈ），６.７６（ｓ，１Ｈ），６.１２（ｓ，１Ｈ），４.３０－４.１２（m，４Ｈ），４.００－３.９１（m，１Ｈ），３.１５－３.０３（m，１Ｈ），２.９０－２.７９（m，１Ｈ），２.５８－２.４７（m，４Ｈ），２.３２－２.１３（m，２Ｈ），１.９８－１.８７（m，１Ｈ），１.５１－１.３９（m，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８０.４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３００ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ９.８６（ｓ，１Ｈ），８.５７（ｓ，１Ｈ），７.２１（ｓ，２Ｈ），６.７６（ｓ，１Ｈ），６.１２（ｓ，１Ｈ），４.３０－４.１３（m，４Ｈ），４.００－３.９２（m，１Ｈ），３.１５－３.０３（m，１Ｈ），２.９０－２.８０（m，１Ｈ），２.５８－２.４７（m，４Ｈ），２.３２－２.１３（m，２Ｈ），２.００－１.８８（m，１Ｈ），１.５２－１.４０（m，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８０.４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２６８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８.６４（ｄ，Ｊ＝３.３Ｈｚ，２Ｈ），８.２６（ｄ，Ｊ＝７.５Ｈｚ，１Ｈ），７.９４（ｓ，１Ｈ），７.６４（ｓ，１Ｈ），７.４５－７.３６（ｍ，３Ｈ），７.１８（ｄ，Ｊ＝８.２Ｈｚ，１Ｈ），７.０３（ｄ，Ｊ＝１.６Ｈｚ，１Ｈ），５.９１（ｓ，１Ｈ），４.９１－４.８４（ｍ，１Ｈ），４.７７－４.６２（ｍ，１Ｈ	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１１.１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１０２】

	), 4.14－3.91 (m, 4H), 3.87－3.76 (m, 1H), 2.99－2.87 (m, 1H), 2.82－2.70 (m, 1H), 2.37－2.25 (m, 1H), 2.16－2.06 (m, 1H), 2.01－1.89 (m, 1H), 1.83－1.70 (m, 1H), 1.33－1.21 (m, 1H)	
I－２６８a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.64 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46－7.37 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75－4.64 (m, 1H), 4.13－3.90 (m, 4H), 3.87－3.76 (m, 1H), 2.99－2.86 (m, 1H), 2.81－2.70 (m, 1H), 2.35－2.26 (m, 1H), 2.17－2.04 (m, 1H), 2.02－1.90 (m, 1H), 1.83－1.71 (m, 1H), 1.34－1.21 (m, 1H)	FA：m／z = 611.2 (M+H)
I－２６８b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.64 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47－7.36 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.76－4.62 (m, 1H), 4.13－3.90 (m, 4H), 3.86－3.76 (m, 1H), 2.99－2.86 (m, 1H), 2.81－2.70 (m, 1H), 2.38－2.26 (m, 1H), 2.17－2.05 (m, 1H), 2.00－1.89 (m, 1H), 1.83－1.72 (m, 1H), 1.34－1.23 (m, 1	FA：m／z = 611.2 (M+H)

【表７３－１０３】

	H)	
I－２８６	^{1}H NMR (４００ MHz, DMSO－d_6) δ ８．５９ (s, １H), ８．５１ (s, １H), ８．１７ (d, J = ７．５ Hz, １H), ７．７２ (d, J = ８．１ Hz, １H), ７．４２ (s, ２H), ７．３６ (d, J = ８．１ Hz, １H), ７．２９ (s, １H), ５．８８ (s, １H), ４．８９－４．８４ (m, １H), ４．７４－４．６１ (m, １H), ４．１５－４．０５ (m, ２H), ３．９８－３．８０ (m, ３H), ３．１２－２．９９ (m, １H), ２．８７－２．７７ (m, １H), ２．３６－２．２３ (m, １H), ２．１６－２．０４ (m, １H), １．９８－１．８７ (m, １H), １．８０－１．６８ (m, １H), １．３２－１．１９ (m, １H)	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８２．１（Ｍ＋Ｈ）
I－２８６a	^{1}H NMR (４００ MHz, DMSO－d_6) δ ８．５９ (s, １H), ８．５１ (s, １H), ８．１７ (d, J = ７．４ Hz, １H), ７．７２ (d, J = ８．１ Hz, １H), ７．４９－７．３２ (m, ３H), ７．２９ (s, １H), ５．８９ (s, １H), ４．８７ (d, J = ４．５ Hz, １H), ４．７３－４．６０ (m, １H), ４．１４－４．０４ (m, ２H), ３．９８－３．８１ (m, ３H), ３．１１－２．９９ (m, １H), ２．８７－２．７７ (m, １H), ２．３１－２．２３ (m, １H), ２．１６－２．０５ (m, １H), １．９９－１．８９ (m, １H), １．８１－１．６９ (m, １H), １．３０－１．１９ (m, １H)	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８０．１（Ｍ＋Ｈ）
I－２８６b	^{1}H NMR (４００ MHz, DMSO－d_6) δ ８．５９ (s, １H), ８．５１ (s, １H), ８．１７ (d, J = ７．５ Hz, １H), ７．７２ (d, J = ８．１ Hz, １H), ７．４２ (s, ２H), ７．３６ (d, J = ８．０ Hz, １H), ７．２９ (s, １H), ５．８８ (s, １H), ４．８７ (d, J = ４．６ Hz, １H), ４．７４－４．６１ (m, １H), ４．１４－４．０４ (m, ２H), ３．９８－３．８２ (m, ３H	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８０．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１０４】

	), 3.12－3.00 (m, 1H), 2.86－2.75 (m, 1H), 2.32－2.24 (m, 1H), 2.16－2.05 (m, 1H), 1.97－1.88 (m, 1H), 1.79－1.68 (m, 1H), 1.31－1.20 (m, 1H)	
I－297	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.74－4.58 (m, 1H), 4.18－4.03 (m, 2H), 3.99－3.87 (m, 3H), 3.23－3.10 (m, 1H), 3.00－2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35－2.22 (m, 1H), 2.16－2.03 (m, 1H), 1.98－1.87 (m, 1H), 1.79－1.67 (m, 1H), 1.31－1.17 (m, 1H)	FA：m／z = 614.1 (M+1)
I－297a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73－4.59 (m, 1H), 4.17－4.04 (m, 2H), 3.98－3.88 (m, 3H), 3.23－3.10 (m, 1H), 2.99－2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31－2.23 (m, 1H), 2.14－2.03 (m, 1H), 1.97－1.87 (m, 1H), 1.79－1.68 (m, 1H), 1.29－1.20 (m, 1H)	FA：m／z = 614.1 (M+H)
I－297b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94	FA：m／z = 615.2 (M+H)

【表７３－１０５】

	（d，J＝8.0Hz，1H），7.75（d，J＝8.0Hz，1H），7.42（s，2H），7.25（s，1H），6.00（s，1H），4.86（d，J＝4.5Hz，1H），4.73－4.59（m，1H），4.17－3.88（m，5H），3.22－3.10（m，1H），3.00－2.88（m，1H），2.54（s，3H），2.32－2.23（m，1H），2.15－2.03（m，1H），1.97－1.87（m，1H），1.79－1.68（m，1H），1.30－1.20（m，1H）	
I－303	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.58（s，1H），8.47（s，1H），8.18（d，J＝7.5Hz，1H），7.50－7.38（m，3H），7.20－7.11（m，2H），6.09（s，1H），4.87（d，J＝4.1Hz，1H），4.72－4.58（m，1H），4.12－4.04（m，1H），3.98－3.87（m，3H），3.83－3.74（m，1H），2.99－2.78（m，2H），2.53（s，3H），2.32－2.23（m，1H），2.15－2.04（m，1H），1.97－1.87（m，1H），1.79－1.68（m，1H），1.30－1.20（m，1H）	FA：m／z＝597.1（M＋H）
I－341	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.75（d，J＝7.5Hz，1H），8.63（s，1H），8.41（s，1H），7.44（s，2H），7.14－7.03（m，2H），6.81（dd，J＝8.4，2.6Hz，1H），6.54（d，J＝2.4Hz，1H），5.99（s，1H），4.91（d，J＝4.5Hz，1H），4.79－4.65（m，1H），4.15－4.08（m，1H），4.03－3.93（m，3H），3.87－3.77（m，1H），3.67（s，3H），2.87－2.65（m，2H），2.48（s，3H），2.40－2.28（m，1H），2.19－2.0	FA：m／z＝575.3（M＋H）

【表７３－１０６】

	8（m，1H），2．04－1．92（m，1H），1．85－1．73（m，1H），1．37－1．24（m，1H）	
I－339	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8．59（s，1H），8．50（s，1H），8．14（d，J＝7．5 Hz，1H），7．53（d，J＝8．4 Hz，1H），7．42（s，2H），7．27（s，1H），6．66（d，J＝8．4 Hz，1H），5．80（s，1H），4．89－4．82（m，1H），4．72－4．53（m，1H），4．14－4．03（m，2H），3．99－3．76（m，3H），3．65（s，3H），3．02－2．89（m，1H），2．74－2．64（m，1H），2．59（s，3H），2．35－2．22（m，1H），2．16－2．03（m，1H），1．97－1．86（m，1H），1．80－1．67（m，1H），1．31－1．20（m，1H）	FA：m／z＝576．3（M＋H）
I－339a	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8．59（s，1H），8．50（s，1H），8．13（d，J＝7．5 Hz，1H），7．53（d，J＝8．4 Hz，1H），7．42（s，2H），7．27（s，1H），6．66（d，J＝8．4 Hz，1H），5．80（s，1H），4．86（d，J＝4．5 Hz，1H），4．74－4．59（m，1H），4．15－4．03（m，2H），3．99－3．89（m，2H），3．88－3．79（m，1H），3．65（s，3H），3．01－2．88（m，1H），2．74－2．64（m，1H），2．59（s，3H），2．35－2．23（m，1H），2．15－2．03（m，1H），1．98－1．85（m，1H），1．79－1．67（m，1H），1．31－1．17（m，1H）	FA：m／z＝576．3（M＋H）
I－339	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d	FA：m／z

【表７３－１０７】

b	$_6$）δ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｓ，１Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，１Ｈ）	＝５７６．３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，２Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），２．３９－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０７．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－８７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．４０	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４８９．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１０８】

	－７．２２（ｍ，６Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，８．８Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－２３６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．８６（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｄｔ，Ｊ＝１２．１，８．８Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０８．９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１５８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０９．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１０９】

	１Ｈ），４．６０（ｔｄ，Ｊ＝８．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，８．６Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－１３４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６３－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９２（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，８．６Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４７５．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１５０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７６（ｍ，２Ｈ），０．６７－０．６０（ｍ，２Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１４４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．１１（ｍ，１０Ｈ），４．８１－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１０（ｍ，５Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．５４－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３０－	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７９．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１１０】

	２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３４（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－２１８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７６（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４７９．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１７２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３３－０．９６（ｍ，５Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４５．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２２６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７６（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｑ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．８６－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，４Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４７７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２４２	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３	ＦＡ：ｍ／ｚ＝４７５．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１１１】

	2－2.11（m，2H），1.96－1.86（m，1H），1.50－1.39（m，1H）	
I－215	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.81（s，1H），8.59（s，1H），7.91－7.84（m，2H），7.74－7.65（m，2H），7.60－7.52（m，2H），4.87－4.76（m，1H），4.24－4.12（m，3H），2.56－2.45（m，1H），2.33－2.10（m，2H），1.98－1.86（m，1H），1.52－1.39（m，1H）	FA：m／z＝537.4（M＋H）
I－56	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.67（s，1H），8.58（s，1H），7.56（s，1H），7.43－7.23（m，5H），5.93（s，1H），4.87－4.73（m，1H），4.25－4.09（m，3H），2.57－2.42（m，1H），2.31－2.09（m，2H），1.95－1.82（m，1H），1.47－1.35（m，1H）	FA：m／z＝539.0（M＋H）
I－211	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.77（s，1H），8.61（s，1H），7.64（s，1H），4.87－4.75（m，1H），4.59（s，2H），4.24－4.12（m，3H），2.56－2.45（m，1H），2.32－2.11（m，2H），1.96－1.85（m，1H），1.49－1.37（m，1H）	FA：m／z＝463.2（M＋H）
I－228	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.78（s，1H），8.60（s，1H），7.81（s，1H），7.69（s，1H），4.86－4.76（m，1H），4.24－4.12（m，3H），3.71（s，2H），2.93（t，J	FA：m／z＝518.1（M＋H）

【表７３－１１２】

	= 13.1 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.36 - 2.11 (m, 4H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H)	
I－224	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.65 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.34 - 2.12 (m, 2H), 1.96 - 1.71 (m, 6H), 1.50 - 1.37 (m, 1H)	FA：m／z = 532.2 (M+H)
I－117a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 4H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 4H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.32 - 2.09 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)	FA：m／z = 539.1 (M+H)
I－117b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 - 7.15 (m, 4H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 4.30 - 4.09 (m, 4H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48 - 1.35 (m, 1H)	FA：m／z = 540.1 (M+H)
I－117	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ	FA：m／z

【表７３－１１３】

	８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．１５（ｍ，４Ｈ），４．８４－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．０６（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，１Ｈ）	＝５３７．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１０６ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．０８（ｍ，５Ｈ），４．８３－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１０（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４７－１．３６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１０６ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．１５（ｍ，５Ｈ），４．８５－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１１（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０３．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１０６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．１６（ｍ，５Ｈ），４．８４－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１０（ｍ，４Ｈ），２．５	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０３．３（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１１４】

	4－2.43（m，1H），2.31－2.09（m，2H），1.94－1.84（m，1H），1.65（d，J＝7.2Hz，3H），1.47－1.35（m，1H）	
I－59	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.68（s，1H），8.64（s，1H），8.26（d，J＝7.4Hz，1H），7.82（s，1H），7.70（s，1H），7.51（s，1H），7.47－7.35（m，3H），7.33－7.21（m，2H），4.88（d，J＝4.5Hz，1H），4.78－4.63（m，1H），4.09（dd，J＝9.6，6.1Hz，1H），4.03－3.88（m，4H），2.36－2.25（m，1H），2.16－2.05（m，1H），2.01－1.90（m，1H），1.82－1.70（m，1H），1.33－1.19（m，1H）	FA：m／z＝569.1（M＋H）
I－52	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ 8.65（s，1H），8.63（s，1H），8.22（d，J＝7.5Hz，1H），7.61（s，1H），7.47－7.41（m，3H），7.41－7.36（m，1H），7.29－7.20（m，2H），4.89（d，J＝4.5Hz，1H），4.74－4.63（m，1H），4.12－4.05（m，1H），3.99－3.90（m，4H），2.45（s，3H），2.29（dd，J＝13.4，7.3Hz，1H），2.15－2.05（m，1H），1.99－1.91（m，1H），1.80－1.70（m，1H），1.26（m，1H）	FA：m／z＝582.9（M＋H）
I－20a	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.66（s，1H），8.59（s，1H），7.82（s，1H），7.59（	FA：m／z＝579.4（M＋H）

【表７３－１１５】

	s，１Ｈ），７．５１（s，１Ｈ），７．４０（d，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（t，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（d，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８５－４．７４（m，１Ｈ），４．２０（ｔｔ，Ｊ＝１５．９，７．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（t，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），２．７４－２．６２（m，１Ｈ），２．５７－２．４２（m，２Ｈ），２．３２－２．２２（m，１Ｈ），２．２０－２．１１（m，１Ｈ），２．１１－１．８４（m，３Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－２０ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．６４（s，１Ｈ），８．６０（s，１Ｈ），８．２２（d，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（d，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（d，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（t，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４１（m，１Ｈ），７．３５（t，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，２．０，１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｑ，Ｊ＝１６．２，８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（m，４Ｈ），３．２０－３．１２（m，１Ｈ），２．７４－２．６４（m，１Ｈ），２．３９（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２５（m，１Ｈ），２．１６－２．０５（m，１Ｈ），１．９９－１．８２（m，３Ｈ），１．７９－１．６９（m，１Ｈ），１．６２－１．５０（m，１Ｈ），１．３６－１．１９（m，２Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７９．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．７８（s，１Ｈ），８．６９（s，１Ｈ），８．２３（d，Ｊ＝７．５Ｈｚ，	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１９．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１１６】

	１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－６７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．７９（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，５Ｈ），４．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６０１．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－８９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３９（ｂｒ ｓ，	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４２．９（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１１７】

	２Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．８８（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．１９（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－１１１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６２（ｓ，２Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．８６（ｍ，４Ｈ），２．５６（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３１．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－４５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９６（ｍ，３Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１７．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１１８】

	.６２（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，４Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－１２３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｂｒｓ，２Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８０（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１９（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１９．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１１５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．３９（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．６２（ｂｒｓ，１Ｈ），４．５０－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．２Ｈｚ，１	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０５．４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１１９】

	H），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－６０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．３８（ｂｒｓ，２Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－６．９６（ｍ，３Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８７（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２０（ｍ，４Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１８（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５０３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，３Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．８８（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１３．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１２０】

	3－1.19（m，1H）	
I－104	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.59（s，1H），8.47（s，1H），7.53（d，J＝1.3 Hz，1H），7.44（d，J＝1.3 Hz，1H），7.33（m，2H），7.09（dd，J＝8.3，2.1 Hz，1H），4.69（s，1H），4.08（m，3H），3.92（s，2H），2.56（s，2H），2.39（m，1H），2.25－2.11（m，1H），2.10－1.98（m，1H），1.88－1.69（m，1H），1.32（m，1H）。	FA：m／z＝557.2（M＋H）
I－167	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.84（s，1H），8.62（s，1H），8.30（s，1H），8.01（s，1H），7.82（s，1H），7.25－7.14（m，3H），7.10（d，J＝7.0 Hz，1H），4.89－4.74（m，2H），4.29－4.12（m，4H），4.08（s，2H），3.97（s，2H），3.15－3.09（m，2H），3.09－3.00（m，3H），2.56－2.46（m，1H），2.34－2.23（m，1H），2.21－2.09（m，1H），1.98－1.84（m，1H），1.53－1.36（m，1H）。	FA：m／z＝544.3（M＋H）
I－91	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.77（s，1H），8.62（s，1H），7.95（s，1H），7.76（s，1H），7.30（dd，J＝8.8，7.4 Hz，2H），7.01（d，J＝7.9 Hz，2H），6.96（t，J＝7.4 Hz，1H），5.15（s，2H），4.83－4.70（m，1H），4.35－3.99（m，4H），	FA：m／z＝504.8（M＋H）

【表７３－１２１】

	２．５７－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３６（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－６１		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４０．８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９３		ＦＡ：ｍ／ｚ＝４８０．９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１５５		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５６．８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１７３		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１０．９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２１０		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２３．８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１８５		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１３．９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１１３		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５４．８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－８４		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５４０．８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－８１		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３４．８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２０４		ＦＡ：ｍ／ｚ＝４９３．９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９２		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５２９．３（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１２２】

Ｉ－２４１		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７３．３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２２２		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１８．３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２１９		ＦＡ：ｍ／ｚ＝４８０．３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１８７		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３０．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２２５		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５１０．３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１６８		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５０．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３２４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．１１（ｍ，３Ｈ），６．８６－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．０５（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１２（ｍ，４Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３６（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５５６．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３１３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０９（ｍ，４Ｈ），４．０２－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７０．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１２３】

	９７－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．４３（ｍ，４Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３２（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－３０１ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．８５（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１２．１，７．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．３７（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６５．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３０１ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８４（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．０９（ｍ，３Ｈ），４．０４－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３９（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６５．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３０１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８１（ｍ，１Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．０	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６５．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１２４】

	8（m，4H），4．04－3．91（m，1H），3．04－2．84（m，2H），2．60－2．45（m，1H），2．34－2．23（m，1H），2．23－2．12（m，1H），1．97－1．87（m，1H），1．50－1．39（m，1H）	
I－289b	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．73（s，1H），8．60（s，1H），7．87（d，J＝1．2 Hz，1H），7．79－7．73（m，1H），7．62－7．58（m，1H），7．54－7．48（m，1H），7．12－6．99（m，1H），6．08－5．95（m，1H），4．85－4．76（m，1H），4．34－4．07（m，5H），2．59－2．46（m，1H），2．33－2．23（m，1H），2．21－2．13（m，1H），2．01－1．86（m，1H），1．52－1．39（m，1H）	AA：m／z＝601．1（M＋H）
I－289a	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．74（s，1H），8．60（s，1H），7．90－7．83（m，1H），7．80－7．72（m，1H），7．63－7．57（m，1H），7．57－7．47（m，1H），7．10－7．01（m，1H），6．06－5．97（m，1H），4．85－4．76（m，1H），4．35－4．08（m，5H），2．59－2．46（m，1H），2．34－2．23（m，1H），2．23－2．12（m，1H），2．00－1．87（m，1H），1．52－1．37（m，1H）	AA：m／z＝601．1（M＋H）
I－289	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．71（s，1H），8．57（s，1H），7．84（d，J＝1．3 Hz，1H），7．78－7．70（m，1H），7．61－7．55（m，1H），7．53－7．45（m，1H），7．03（s，1H），6．03－5．95（m，1H），4．84－4．74（m，1H），4．32－4．05（m，5H），2．58－2．43（m	AA：m／z＝601．1（M＋H）

【表７３－１２５】

	, １Ｈ), ２．３２－２．２１ (m, １Ｈ), ２．２０－２．１０ (m, １Ｈ), １．９７－１．８５ (m, １Ｈ), １．４９－１．３７ (m, １Ｈ)	
Ｉ－２５４ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, メタノール－ｄ$_4$) δ ８．７０ (s, １Ｈ), ８．５８ (s, １Ｈ), ７．８２－７．７４ (m, １Ｈ), ７．５９－７．５２ (m, １Ｈ), ７．２６－７．１２ (m, ３Ｈ), ６．９６－６．８７ (m, １Ｈ), ５．９２ (s, １Ｈ), ４．８５－４．７５ (m, １Ｈ), ４．２８－４．０７ (m, ４Ｈ), ４．００－３．８９ (m, １Ｈ), ３．１０－２．９７ (m, １Ｈ), ２．９５－２．８２ (m, １Ｈ), ２．６０－２．４７ (m, １Ｈ), ２．３４－２．２２ (m, １Ｈ), ２．２２－２．１１ (m, １Ｈ), １．９８－１．８４ (m, １Ｈ), １．５１－１．３７ (m, １Ｈ)	ＦＡ： ｍ／ｚ＝５３１．６ (Ｍ＋Ｈ)
Ｉ－２５４ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, メタノール－ｄ$_4$) δ ８．７０ (s, １Ｈ), ８．５８ (s, １Ｈ), ７．８２－７．７５ (m, １Ｈ), ７．５８－７．５２ (m, １Ｈ), ７．２５－７．１２ (m, ３Ｈ), ６．９５－６．８８ (m, １Ｈ), ５．９２ (s, １Ｈ), ４．８５－４．７５ (m, １Ｈ), ４．２８－４．０７ (m, ４Ｈ), ４．００－３．８９ (m, １Ｈ), ３．１０－２．９８ (m, １Ｈ), ２．９４－２．８２ (m, １Ｈ), ２．５８－２．４６ (m, １Ｈ), ２．３５－２．２３ (m, １Ｈ), ２．２２－２．１２ (m, １Ｈ), １．９８－１．８７ (m, １Ｈ), １．５０－１．３７ (m, １Ｈ)	ＦＡ： ｍ／ｚ＝５３１．５ (Ｍ＋Ｈ)
Ｉ－２５４	^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, メタノール－ｄ$_4$) δ ８．６９ (s, １Ｈ), ８．５７ (s, １Ｈ), ７．８０－７．７２ (m, １Ｈ), ７．５６－７．５１ (m, １Ｈ), ７．２５－７．０９ (m, ３Ｈ), ６．９３－６．８６ (m, １Ｈ), ５．９１ (s, １Ｈ), ４．８３－４．７４ (m, １Ｈ), ４．２７－４．０５ (m, ４Ｈ), ３．９８－３．８８ (m, １Ｈ), ３．０８－２．９６ (m, １Ｈ), ２．９２－２．８０ (m, １Ｈ), ２．５６－	ＦＡ： ｍ／ｚ＝５３１．１ (Ｍ＋Ｈ)

【表７３－１２６】

	2．45（m，1H），2．32－2．20（m，1H），2．20－2．09（m，1H），1．97－1．85（m，1H），1．49－1．36（m，1H）	
I－257a	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．62（s，1H），8．53（s，1H），7．29（s，1H），7．24－7．14（m，2H），6．77－6．69（m，1H），5．88（s，1H），4．83－4．70（m，1H），4．25－4．09（m，4H），3．98－3．85（m，1H），3．15－2．98（m，1H），2．86－2．71（m，1H），2．56－2．42（m，4H），2．31－2．19（m，1H），2．19－2．08（m，1H），1．95－1．83（m，1H），1．46－1．33（m，1H）	AA：m／z＝579．1（M＋H）
I－308	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．72（s，1H），8．55（s，1H），8．28－8．17（m，1H），8．04－7．97（m，1H），7．60－7．53（m，1H），7．40－7．24（m，3H），7．01－6．93（m，1H），5．14－5．04（m，1H），4．51－4．40（m，1H），4．19－4．08（m，1H），4．04－3．94（m，1H），3．70－3．55（m，2H），2．67（s，3H），2．53－2．39（m，1H），2．19－2．01（m，2H），1．96－1．82（m，1H），1．44－1．32（m，1H）	FA：m／z＝451．5（M＋H）
I－304	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．63（s，1H），8．52（s，1H），7．35－7．17（m，4H），6．93－6．85（m，1H），4．99－4．93（m，1H），4．83－4．71（m，1H），4．37－4．28（m，1H），4．25－4．08（m，3H），3．85－3．75（m，1H），2．58－2．41（m，4H），2．30－2．19（m，1H），2．18－2．06（m，1H），	FA：m／z＝563（M－H）

【表７３－１２７】

	１．９６－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３３（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－２８４ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），５．００－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８４ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．７２（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４２（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３４（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６００（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３３５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６３．５（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３３５ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．１	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６３（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１２８】

	0（m，２H），６．９５－６．９０（m，１H），４．８５－４．７７（m，１H），４．３３－４．２７（m，１H），４．２６－４．１４（m，３H），２．９２－２．７９（m，２H），２．５７－２．４７（m，１H），２．３３－２．２３（m，１H），２．２２－２．１２（m，２H），２．０１－１．７８（m，４H），１．４９－１．３９（m，１H）	
Ｉ－３３５ｂ	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－ｄ４）δ ８．７０（ｓ，１H），８．５８（ｓ，１H），７．５１－７．４４（m，２H），７．１７－７．１０（m，２H），６．９５－６．８９（m，１H），４．８５－４．７４（m，１H），４．３３－４．２８（m，１H），４．２５－４．１４（m，３H），２．９５－２．７８（m，２H），２．５８－２．４７（m，１H），２．３３－２．２４（m，１H），２．２１－２．１１（m，２H），２．０２－１．７５（m，４H），１．５０－１．３９（m，１H）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５６３（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３０９	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－ｄ４）δ ８．７３－８．６８（m，１H），８．５８－８．５３（m，１H），７．４０－７．３４（m，１H），６．８５－６．７７（m，１H），５．９３－５．８６（m，１H），４．８３－４．７２（m，１H），４．２６－４．０１（m，７H），２．５６－２．４４（m，４H），２．３１－２．２２（m，１H），２．１９－２．０９（m，４H），１．９４－１．８４（m，１H），１．４７－１．３５（m，１H）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９６	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－ｄ４）δ ８．７２－８．６６（m，１H），８．５８－８．５２（m，１H），７．４０－７．３４（m，１H），６．７２－６．６５（m，１H），５．８９（ｓ，１H），４．８３－４．７３（m，１H），４．３６－４．２８（m，１H），４．２４－３．９０（m，６H），２．５６－２．４３（m，４H），２．３１－２．１９（m，４H），２．１７－２．１０（m，１H），１．９４－１．８４（m	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４９．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１２９】

	, 1H), 1.47－1.35 (m, 1H)	
I－227	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d4) δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77－7.72 (m, 1H), 7.44－7.39 (m, 1H), 7.37－7.25 (m, 3H), 7.25－7.19 (m, 1H), 4.84－4.74 (m, 1H), 4.27－4.15 (m, 3H), 3.09－2.99 (m, 1H), 2.66－2.46 (m, 3H), 2.32－2.24 (m, 1H), 2.21－2.03 (m, 7H), 1.97－1.87 (m, 1H), 1.52－1.39 (m, 1H)	AA: m／z = 592.1 (M+H)
I－38	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール－d4) δ 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87－7.84 (m, 1H), 7.59－7.56 (m, 1H), 7.55－7.51 (m, 1H), 7.43－7.38 (m, 1H), 7.35－7.29 (m, 1H), 7.27－7.22 (m, 1H), 4.82－4.73 (m, 1H), 4.26－4.15 (m, 3H), 3.11－3.01 (m, 2H), 2.64－2.56 (m, 1H), 2.55－2.46 (m, 1H), 2.40－2.32 (m, 1H), 2.31－2.23 (m, 1H), 2.20－2.11 (m, 1H), 1.96－1.85 (m, 3H), 1.46－1.37 (m, 1H)	AA: m／z = 578.1 (M+H)
I－27a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84－7.79 (m, 1H), 7.67－7.62 (m, 1H), 7.62－7.57 (m, 1H), 7.44－7.40 (m, 1H), 7.40－7.36 (m, 1H), 7.30－7.23 (m, 1H), 4.64－4.53 (m, 1H), 4.26－4.15 (m, 2H), 4.00－3.89 (m, 2H), 2.56－2.45 (m, 1H), 2.44－2.32 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.43－1.32 (m, 1H)	FA: m／z = 614.3 (M+H)
I－50	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.6	FA: m／z

【表７３－１３０】

	7（s，1H），8.57（s，1H），7.93－7.88（m，1H），7.53（s，2H），7.40－7.24（m，3H），4.86－4.75（m，1H），4.26－4.15（m，3H），2.57－2.46（m，1H），2.32－2.22（m，1H），2.21－2.12（m，1H），1.97－1.86（m，1H），1.74－1.63（m，1H），1.49－1.38（m，1H），0.68－0.48（m，4H）	＝579.1（M＋H）
I－99	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.83－8.72（m，1H），8.61（s，1H），7.65－7.61（m，1H），7.61－7.52（m，3H），7.29－7.21（m，1H），7.11－7.03（m，1H），4.81－4.70（m，1H），4.25－4.02（m，2H），3.98（s，2H），3.62－3.45（m，1H），2.51－2.39（m，1H），2.32－2.22（m，1H），1.65－1.33（m，2H）	FA：m／z＝633.4（M＋H）
I－62	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.83－8.72（m，1H），8.61（s，1H），7.65－7.61（m，1H），7.61－7.52（m，3H），7.29－7.21（m，1H），7.11－7.03（m，1H），4.81－4.70（m，1H），4.25－4.02（m，3H），3.98（s，2H），3.62－3.45（m，1H），2.51－2.39（m，1H），2.32－2.22（m，1H），1.65－1.33（m，2H）	FA：m／z＝615.1（M＋H）
I－101	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.75（s，1H），8.64－8.59（m，1H），7.60（s，1H），7.54（s，1H），7.42（s，1H），7.40－7.33（m，1H），7.26－7.19（m，2H），4.26－4.12（m，2H），4.12－4.04（m，1H），4.02（s，2H），2.51－2.39（m，1H），2.32－2.22	FA：m／z＝587.2（M＋H）

【表７３－１３１】

	（m，１H），１．６５－１．４７（m，２H），１．４４－１．３２（m，１H）	
Ｉ－３３７	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８．７２（s，１H），８．５５（s，１H），７．７１－７．６１（s，１H），７．４６（s，１H），５．９７（s，１H），４．７７（m，１H），４．３８－４．２８（m，２H），４．１７（m，５H），３．３３（m，１H），２．４９（m，４H），２．２７（m，１H），２．２３－２．１０（m，１H），１．９１－１．８４（m，１H），１．４１（m，１H）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝６０３．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３２０	^{1}H NMR（４００ MHz，クロロホルム－ｄ）δ ８．８５（s，１H），８．６８（s，１H），８．６３（d，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１H），７．６１（d，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１H），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．１ Ｈｚ，１H），７．２０（s，１H），７．１５（d，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１H），７．０２（s，１H），５．５８（ブロード，２H），５．１４（s，１H），４．８０（m，１H），４．３７（m，２H），４．２７（m，１H），３．１２－２．９９（m，２H），２．９２－２．７９（m，２H），２．５６（m，１H），２．３７（m，１H），２．１８（m，１H），２．０６－１．９７（m，１H），１．５３－１．３９（m，１H）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５８１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３２０ａ	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８．７４（s，１H），８．６０（s，１H），７．６５（s，１H），７．３６（s，１H），７．２４（m，２H），７．０８（s，１H），５．３１（s，１H），４．８１（m，１H），４．１９（m，３H），３．０６（m，２H），２．９４－２．７８（m，２H），２．５２（m，１H），２．２８（m，１H），２．１７（m，１H），１．９３（m，１H），１．５８－１．３８（m，１H）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５８１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３２０ｂ	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８．７４（s，１H），８．６０（s，１H），７．６４（s，１H），７．３６（s，１H），７	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５８１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１３２】

	.２８－７.１９（m，２H），７.０７（s，１H），５.３１（s，１H），４.８１（m，１H），４.２５－４.１２（m，３H），３.１１－３.０３（m，２H），２.９３－２.７５（m，２H），２.５２（m，１H），２.３４－２.２４（m，１H），２.１７（m，１H），１.９８－１.８８（m，１H），１.４５（m，１H）。	
Ｉ－２７８	^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８.９０（ｓ，１H），８.６８（ｄ，Ｊ＝４.８Ｈｚ，２H），７.６３（ｓ，１H），７.２４（ｄ，Ｊ＝６.６Ｈｚ，２H），７.１６（ｄ，Ｊ＝８.３Ｈｚ，１H），７.０２（ｓ，１H），５.１４（ｓ，１H），４.４４－４.２５（ｍ，３H），４.０９（ｓ，１H），４.０２－３.９４（ｍ，１H），３.０７（ｍ，２H），２.９３－２.７６（ｍ，２H），２.５９－２.４５（ｍ，２H），１.６２－１.５０（ｍ，１H）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９７（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７８ａ	^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８.７６（ｓ，１H），８.６１（ｓ，１H），７.６５（ｓ，１H），７.３９（ｓ，１H），７.３１－７.２０（ｍ，２H），７.０８（ｓ，１H），５.３２（ｓ，１H），４.６９－４.５０（ｍ，１H），４.２１（ｍ，２H），４.０６－３.９１（ｍ，２H），３.１０（ｍ，１H），２.８７（ｍ，２H），２.５５－２.４５（ｍ，１H），２.４５－２.３４（ｍ，１H），１.３９（ｍ，１H）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９７（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７８ｂ	^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８.７６（ｓ，１H），８.６１（ｓ，１H），７.６５（ｓ，１H），７.３８（ｓ，１H），７.２３（ｄ，Ｊ＝８.７Ｈｚ，２H），７.０８（ｓ，１H），５.３２（ｓ，１H），４.６１（ｍ，１H），４.２０（ｍ，２H），３.９６（ｍ，２H），３.１７－３.０４（ｍ，２H），２	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９７（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１３３】

	.９５－２.７５（m，２H），２.５６－２.４７（m，１H），２.３８（s，１H），１.４５－１.３４（m，１H）。	
I－３１０	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８.６３（s，１H），８.５６（s，１H），７.４０－７.３０（m，３H），７.１５（s，１H），６.３７（s，１H），５.２９（dd，J＝１２.５，２.６ Hz，１H），５.１５（dd，J＝１２.５，１.９ Hz，１H），４.７７（q，J＝８.０ Hz，１H），４.２４－４.１４（m，３H），２.５６－２.４２（m，１H），２.３１－２.２０（m，１H），２.１９－２.０９（m，１H），１.９６－１.８４（m，１H），１.４９－１.３５（m，１H）。	AA：m／z＝５６５（M＋H）
I－３１０a	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８.６２（s，１H），８.５５（s，１H），７.３４（s，３H），７.１４（s，１H），６.３７（s，１H），５.２８（dd，J＝１２.５，２.３ Hz，１H），５.１４（d，J＝１２.４ Hz，１H），４.８４－４.７２（m，１H），４.２６－４.０５（m，３H），２.５４－２.４１（m，１H），２.３０－２.１８（m，１H），２.１７－２.０８（m，１H），１.９４－１.８１（m，１H），１.４５－１.３３（m，１H）。	AA：m／z＝５６５（M＋H）
I－３１０b	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８.６２（s，１H），８.５５（s，１H），７.４０－７.２７（m，３H），７.１４（s，１H），６.３６（s，１H），５.２８（dd，J＝１２.５，２.２ Hz，１H），５.１３（d，J＝１２.４ Hz，１H），４.８１－４.７２（m，１H），４.２２－４.０８（m，３H），２.５５－２.３６（m，１H），２.３１－２.１９（m，１H），２.１８－２.０７（m，１H），１.９３－１.８１（m，１H），１.４８－１.３４（m，１H）。	AA：m／z＝５６５（M＋H）
I－３３６	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８.５５（s，２H），７.２８（s，１H），７	AA：m／z＝６９８（M

【表７３－１３４】

	.２３（ｓ，２Ｈ），７.１０（ｓ，１Ｈ），６.３２（ｓ，１Ｈ），４.８２－４.７０（ｍ，１Ｈ），４.２２－４.０５（ｍ，４Ｈ），３.４６－３.３６（ｍ，１Ｈ），２.９６－２.８４（ｍ，２Ｈ），２.５３－２.４０（ｍ，１Ｈ），２.２８－２.２０（ｍ，１Ｈ），２.１６－２.０７（ｍ，１Ｈ），１.９３－１.８３（ｍ，１Ｈ），１.４６（ｓ，９Ｈ），１.４１－１.３０（ｍ，１Ｈ）。	＋Ｈ）
Ｉ－３２７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８.６６（ｓ，１Ｈ），８.５５（ｓ，１Ｈ），７.９１（ｄ，Ｊ＝８.２ Ｈｚ，１Ｈ），７.７２－７.６３（ｍ，１Ｈ），７.５９（ｓ，１Ｈ），７.３９（ｄ，Ｊ＝１.９ Ｈｚ，１Ｈ），６.７６（ｓ，１Ｈ），４.８４－４.７１（ｍ，１Ｈ），４.２５－４.０７（ｍ，３Ｈ），２.５３－２.３８（ｍ，１Ｈ），２.３０－２.２０（ｍ，１Ｈ），２.１８－２.０５（ｍ，１Ｈ），１.９６－１.８４（ｍ，１Ｈ），１.４９－１.４２（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３２１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８.７４（ｓ，１Ｈ），８.５９（ｓ，１Ｈ），７.６２（ｓ，１Ｈ），７.３２（ｓ，１Ｈ），７.２６－７.１２（ｍ，３Ｈ），４.８４－４.７９（ｍ，１Ｈ），４.２６－４.０８（ｍ，３Ｈ），３.１１－３.０２（ｍ，１Ｈ），３.０１－２.６５（ｍ，４Ｈ），２.５５－２.４５（ｍ，１Ｈ），２.３１－２.２３（ｍ，１Ｈ），２.２０－２.１２（ｍ，１Ｈ），１.８７（ｓ，３Ｈ），１.４９－１.３９（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７８（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３１８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８.７１（ｓ，１Ｈ），８.５８（ｓ，１Ｈ），８.５５－８.４６（ｍ，２Ｈ），７.５６（ｓ，１Ｈ），７.４２（ｓ，１Ｈ），７.２３（ｓ，３Ｈ），４.８４－４.７４（ｍ，１Ｈ），４.２４－４.０９（ｍ，３Ｈ），３.１８－２.９１（ｍ，４Ｈ），２.５６－２.４７（ｍ，１Ｈ），２.３４－２.２２（ｍ，１Ｈ），２.１９－２.１１	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４４（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１３５】

	（m，１Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８５（m，１Ｈ），１．４４－１．４０（m，１Ｈ）。	
Ｉ－３３１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７０－８．６０（m，２Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．７１（m，１Ｈ），４．５４－４．４０（m，１Ｈ），４．３５－４．２３（m，１Ｈ），４．２１－４．１１（m，３Ｈ），２．５２－２．４９（m，３Ｈ），２．４９－２．４２（m，１Ｈ），２．３１－２．１９（m，１Ｈ），２．１７－２．１２（m，１Ｈ），１．９４－１．８４（m，１Ｈ），１．５０－１．３６（m，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．９１－５．７８（m，１Ｈ），４．８３－４．７１（m，１Ｈ），４．２２－４．１１（m，４Ｈ），３．９８－３．８５（m，１Ｈ），３．０９－２．９８（m，１Ｈ），２．９０－２．８２（m，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．４４（m，１Ｈ），２．３０－２．２０（m，１Ｈ），２．１９－２．０８（m，１Ｈ），１．９４－１．８３（m，１Ｈ），１．４７－１．３５（m，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２８７ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．９０－５．７６（m，１Ｈ），４．８０－４．６９（m，１Ｈ），４．２５－４．０８（m，４Ｈ），３．９７－３．８８（m，１Ｈ），３．１０－２．９９（m，１Ｈ），２．９１－２．７７（m，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４５（m，１Ｈ），２．３０－２．２１（m，１Ｈ），２．１９－２．０８（m，１Ｈ），１．９５	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１３６】

	－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－２８７ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．８１－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，４Ｈ），３．９１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３０５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），５．９６（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３３（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３０５ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，３Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１３７】

Ｉ－３０５ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，３Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３１５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１０（ｍ，３Ｈ），４．０６－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝６２０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２７５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，４Ｈ），４．０１－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，１	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５５１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１３８】

	H), 2.19－2.09 (m, 1H), 1.96－1.81 (m, 1H), 1.47－1.35 (m, 1H)。	
I－２８５	^{1}H NMR (４００ MHz, メタノール－d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39－8.27 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.83－4.70 (m, 1H), 4.25－4.09 (m, 4H), 4.00－3.89 (m, 1H), 3.21－3.08 (m, 1H), 2.98－2.88 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51－2.44 (m, 1H), 2.31－2.20 (m, 1H), 2.19－2.10 (m, 1H), 1.94－1.83 (m, 1H), 1.49－1.34 (m, 1H)。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４６（Ｍ＋Ｈ）
I－２８５b	^{1}H NMR (４００ MHz, メタノール－d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.83－4.68 (m, 1H), 4.29－4.09 (m, 4H), 4.03－3.85 (m, 1H), 3.19－3.02 (m, 1H), 2.96－2.86 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52－2.42 (m, 1H), 2.28－2.19 (m, 1H), 2.17－2.06 (m, 1H), 1.95－1.77 (m, 1H), 1.47－1.33 (m, 1H)。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４６（Ｍ＋Ｈ）
I－２８５a	^{1}H NMR (４００ MHz, メタノール－d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83－4.69 (m, 1H), 4.25－	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４６（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１３９】

	4．11（m，4H），4．02－3．91（m，1H），3．22－3．08（m，1H），2．99－2．88（m，1H），2．55（s，3H），2．52－2．45（m，1H），2．33－2．21（m，1H），2．20－2．09（m，1H），1．93－1．84（m，1H），1．50－1．36（m，1H）。	
I－342	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．73（s，1H），8．60（s，1H），8．05（dd，J＝7．8，1．2 Hz，1H），7．79（s，1H），7．71－7．57（m，2H），7．51（t，J＝7．4 Hz，1H），7．10（d，J＝7．7 Hz，1H），6．13（s，1H），4．86－4．75（m，1H），4．47－4．38（m，2H），4．26－4．14（m，3H），2．55－2．45（m，1H），2．35－2．23（m，1H），2．21－2．10（m，1H），1．96－1．87（m，1H），1．52－1．38（m，1H）。	AA：m／z＝545（M＋H）
I－269	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．61（s，1H），8．53（s，1H），7．98（s，1H），7．36（s，1H），7．27（dd，J＝5．1，0．8 Hz，1H），6．87（d，J＝5．1 Hz，1H），5．96（s，1H），4．82－4．67（m，1H），4．28－4．12（m，4H），3．98－3．84（m，1H），2．98－2．88（m，1H），2．76－2．65（m，1H），2．54（s，3H），2．51－2．42（m，1H），2．30－2．21（m，1H），2．18－2．08（m，1H），1．92－1．82（m，1H），1．48－1．32（m，1H）。	AA：m／z＝551（M＋H）
I－269a	^{1}H NMR（400 MHz，メタノール－d_4）δ 8．62（s，1H），8．54（s，1H），7．37（s，1H），7．27（dd，J＝5．1，0．8 Hz，1H），6．87（d，J＝5．1 Hz，1H），5．97（s，1H），4	AA：m／z＝551（M＋H）

【表７３－１４０】

	.８３－４.７０（m，１H），４.２６－４.０９（m，４H），３.９４－３.８４（m，１H），２.９９－２.８５（m，２H），２.７５－２.６７（m，１H），２.５５（s，３H），２.５２－２.４１（m，１H），２.３０－２.１９（m，１H），２.２１－２.０８（m，１H），１.９４－１.８４（m，１H），１.４７－１.３２（m，１H）。	
Ｉ－２６９ｂ	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８.６３（s，１H），８.５５（s，１H），７.３８（s，１H），７.２８（dd，J＝５.１，０.８ Hz，１H），６.８８（d，J＝５.１ Hz，１H），５.９８（s，１H），４.８３－４.７２（m，１H），４.２８－４.１３（m，４H），３.９８－３.８７（m，１H），３.０２－２.８９（m，２H），２.７８－２.６８（m，１H），２.５６（s，３H），２.５２－２.４２（m，１H），２.３３－２.２０（m，１H），２.２１－２.０９（m，１H），１.９７－１.８４（m，１H），１.４９－１.３６（m，１H）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５５１（M＋H）
Ｉ－２	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８.７１（s，１H），８.６０（s，１H），８.００（s，１H），７.８４（t，J＝７.８ Hz，１H），７.６１（d，J＝７.６ Hz，１H），７.５９（s，１H），７.３５（d，J＝７.８ Hz，１H），５.９２（s，１H），４.８５－４.７４（m，１H），４.２５－４.１５（m，３H），２.５６－２.４４（m，１H），２.３３－２.２１（m，１H），２.２１－２.１０（m，１H），１.９６－１.８４（m，１H），１.４９－１.３８（m，１H）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７４（M＋H）
Ｉ－３６	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８.７３（s，１H），８.６１（s，１H），８.５４（ブロード，２H），７.８５（s，１H），７.６８（s，１H），７.５１（s，１H），７.４６－７.３７（m，３H），５.５５（s，１H），４.８４－４.７７（m，１H），４	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５３８（M＋H）

【表７３－１４１】

	.２５－４.１２（m，３H），２.５７－２.４５（m，１H），２.３３－２.２３（m，１H），２.２０－２.１１（m，１H），１.９１（dd，J＝１３.７，７.４Hz，１H），１.５１－１.３８（m，１H）。	
Ｉ－３１	^{1}H NMR（４００MHz，MeOD）δ ８.６７（s，１H），８.６０（s，１H），８.３９（s，１H），７.９７（s，１H），７.５９（s，１H），７.５２（s，１H），７.４１（s，１H），７.３８（d，J＝７.７Hz，１H），７.３３（d，J＝６.９Hz，１H），４.５８（dd，J＝１４.９，７.１Hz，１H），４.１８（t，J＝７.９Hz，２H），４.００－３.８５（m，２H），３.２７（dd，J＝１７.４，９.７Hz，３H），２.７８（dt，J＝１３.３，６.８Hz，１H），２.５０（dt，J＝２２.７，８.９Hz，２H），２.３８（dd，J＝８.９，４.６Hz，１H），２.０３（d，J＝１９.０Hz，２H），１.４４－１.２９（m，１H）。	ＡＡ：m／z＝５９４（M＋H）
Ｉ－１５１ｂ	^{1}H NMR（４００MHz，MeOD）δ ８.７６（s，１H），８.６１（s，１H），７.５６（s，１H），７.４９（s，１H），７.４２－７.２９（m，３H），６.１０（s，１H），４.８７－４.７２（m，１H），４.２４－４.１２（m，３H），２.５７－２.４６（m，１H），２.３１－２.２３（m，１H），２.２２－２.１２（m，１H），１.９７－１.８７（m，１H），１.４４（dt，J＝１３.０，９.２Hz，１H）。	ＡＡ：m／z＝５３９.１（M＋H）
Ｉ－１５１ａ	^{1}H NMR（４００MHz，MeOD）δ ８.７６（s，１H），８.６１（s，１H），７.５７（s，１H），７.４９（s，１H），７.４	ＡＡ：m／z＝５３９.１（M＋H）

【表７３－１４２】

	4－7.30（m，3H），6.10（s，1H），4.88－4.75（m，1H），4.19（qd，J＝9.8，6.0Hz，3H），2.58－2.44（m，1H），2.34－2.23（m，1H），2.21－2.12（m，1H），1.97－1.87（m，1H），1.45（dt，J＝13.0，9.2Hz，1H）。	
I－151	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ8.76（s，1H），8.61（s，1H），7.57（s，1H），7.49（s，1H），7.44－7.30（m，3H），6.10（s，1H），4.88－4.75（m，1H），4.19（qd，J＝9.8，6.0Hz，3H），2.58－2.44（m，1H），2.34－2.23（m，1H），2.21－2.12（m，1H），1.99－1.87（m，1H），1.45（dt，J＝13.0，9.2Hz，1H）。	AA：m／z＝539.1（M＋H）
I－95	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ8.72（s，1H），8.63（s，1H），7.74（s，1H），7.54－7.44（m，1H），7.43－7.31（m，3H），5.11（s，1H），4.81（dd，J＝7.7Hz，1H），4.30－4.07（m，3H），2.55－2.47（m，1H），2.45（s，3H），2.33－2.08（m，2H），1.91（ddd，J＝13.4，7.6，4.1Hz，1H），1.49－1.32（m，1H）。	AA：m／z＝586.1（M＋H）
I－2a	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ8.72（s，1H），8.64（S，1H），7.84（t，J＝7.8Hz，1H），7.62（dd，J＝8.0，3.6Hz，2H），7.35（d，J＝7.9Hz，1H），5.93（s，1H），4.86－4.70（m，1H），4.28－4.10（m，3H），2.57－2.41（m，1H），2.21（	AA：m／z＝574.0（M＋H）

【表７３－１４３】

	ｄｄ，Ｊ＝４６．９，５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５３－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－２ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６４（Ｓ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１０（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｄｄ，Ｊ＝４６．９，５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５３－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７４．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１７４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１１（ｍ，３Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．５２－１．３４（ｍ，３Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１９５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１０（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５０５．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１４４】

	２７（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．１，７．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０１（ｄｄ，Ｊ＝２７．３，６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。	
Ｉ－５４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．８，１．１Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．６，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｄｄ，Ｊ＝１９．９，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１５（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｓ，１Ｈ），２．１７（ｓ，１Ｈ），１．９３（ｓ，４Ｈ），１．４５（ｓ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９８．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，２Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，８．７Ｈｚ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝６１４．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，２Ｈ），７．６７（ｔ，Ｊ＝７．７	ＡＡ：ｍ／ｚ＝６１４．０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１４５】

	Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，８．７Ｈｚ，１Ｈ）。	
Ｉ－２１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝３．３，０．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１３（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｄｔ，Ｊ＝１４．５，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．２Ｈｚ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５２９．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｔ，Ｊ＝８．１，４．２Ｈｚ，３Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５４０．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ	ＡＡ：ｍ／ｚ

【表７３－１４６】

	8.73（s，1H），8.60（s，1H），7.87－7.75（m，2H），7.71（d，J＝1.3Hz，1H），7.62（d，J＝7.6Hz，1H），7.35（d，J＝7.9Hz，1H），5.86（s，1H），4.85－4.74（m，1H），4.18（tt，J＝8.1，4.2Hz，3H），2.56－2.46（m，1H），2.34－2.21（m，1H），2.20－2.10（m，1H），1.97－1.84（m，1H），1.45（dt，J＝13.0，9.2Hz，1H）。	＝540.1（M＋H）
I－29b	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.73（s，1H），8.60（s，1H），7.87－7.75（m，2H），7.71（d，J＝1.3Hz，1H），7.62（d，J＝7.6Hz，1H），7.35（d，J＝7.9Hz，1H），5.86（s，1H），4.85－4.74（m，1H），4.18（tt，J＝8.1，4.2Hz，3H），2.56－2.46（m，1H），2.34－2.21（m，1H），2.20－2.05（m，1H），1.97－1.84（m，1H），1.41（dt，J＝13.0，9.2Hz，1H）。	AA：m／z＝540.1（M＋H）
I－5	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.66（s，1H），8.57（s，1H），7.81（s，1H），7.57（s，1H），7.52（s，1H），7.36（d，J＝7.8Hz，1H），7.31（t，J＝7.7Hz，1H），7.25（d，1H），4.84－4.73（m，1H），4.19（tt，J＝15.8，7.8Hz，3H），2.55－2.42（m，1H），2.27（td，J＝14.3，5.7Hz，1H），	AA：m／z＝553.1（M＋H）

【表７３－１４７】

	2.21－2.11（m，1H），1.98－1.83（m，4H），1.43（ddd，J＝14.5，9.2，4.5Hz，1H）。	
I－5a	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.66（s，1H），8.58（s，1H），7.81（s，1H），7.59（s，1H），7.52（s，1H），7.36（d，J＝7.8 Hz，1H），7.31（t，J＝7.7 Hz，1H），7.25（d，1H），4.84－4.73（m，1H），4.19（tt，J＝15.8，7.8 Hz，3H），2.55－2.42（m，1H），2.27（td，J＝14.3，5.7 Hz，1H），2.21－2.11（m，1H），1.98－1.83（m，4H），1.47（ddd，J＝14.5，9.2，4.5 Hz，1H）。	AA：m／z＝553.1（M＋H）
I－5b	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.68（s，1H），8.58（s，1H），7.81（s，1H），7.59（s，1H），7.52（s，1H），7.36（d，J＝7.8 Hz，1H），7.31（t，J＝7.7 Hz，1H），7.25（d，1H），4.84－4.73（m，1H），4.19（tt，J＝15.8，7.8 Hz，3H），2.55－2.42（m，1H），2.27（td，J＝14.3，5.7 Hz，1H），2.21－2.11（m，1H），1.98－1.87（m，4H），1.46（ddd，J＝14.5，9.2，4.5 Hz，1H）。	AA：m／z＝553.1（M＋H）
I－47	^{1}H NMR（400 MHz，MeOD）δ 8.58（s，1H），8.48（s，1H），7.70（d，J＝0.7 Hz，1H），7.54（d，J＝1.3 Hz	AA：m／z＝552.1（M＋H）

【表７３－１４８】

	, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.07 (ddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 1H)。	
I－４７a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.70 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.07 (ddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (td, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H)。	AA：m／z = 552.1 (M+H)
I－４７b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.07 (ddd, J = 21.1, 9.0, 5.1 Hz, 3H), 2.4	AA：m／z = 552.1 (M+H)

【表７３－１４９】

	6－2.32（m，1H），2.27（s，3H），2.15（td，J＝8.6，5.6Hz，1H），2.08－2.00（m，1H），1.84－1.74（m，1H），1.35－1.28（m，1H）。	
I－15	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.75（s，1H），8.62（s，1H），7.77（s，1H），7.45（s，1H），7.39－7.25（m，3H），5.33（s，1H），4.81（dd，J＝15.9，7.9Hz，1H），4.19（qd，J＝9.8，5.9Hz，3H），2.58－2.45（m，1H），2.31－2.22（m，1H），2.19－2.10（m，1H），1.95－1.84（m，1H），1.47－1.38（m，1H）。	AA：m／z＝572.1（M＋H）
I－3	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.67（s，1H），8.58（s，1H），7.82（s，1H），7.67（t，1H），7.57（s，1H），7.40（d，2H），7.25（t，1H），4.85－4.72（m，1H），4.23－4.14（m，3H），2.56－2.43（m，1H），2.33－2.22（m，1H），2.21－2.10（m，1H），1.95－1.85（m，4H），1.42（dtd，J＝12.8，9.2，3.4Hz，1H）。	AA：m／z＝597.0（M＋H）
I－3a	^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ 8.65（s，1H），8.55（s，1H），7.80（s，1H），7.66（s，1H），7.55（s，1H），7.38（dd，J＝8.0，1.8Hz，2H），7.23（t，1H），4.84－4.71（m，1H），4.24－4.03（m，3H），2.55－2.41（	AA：m／z＝597.0（M＋H）

【表７３－１５０】

	m，１Ｈ），２．３２－２．２１（m，１Ｈ），２．１９－２．０９（m，１Ｈ），１．９９－１．７８（m，４Ｈ），１．４０（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．２Ｈｚ，１Ｈ）。	
Ｉ－３ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８４－４．７１（m，１Ｈ），４．２４－４．０３（m，３Ｈ），２．５５－２．４１（m，１Ｈ），２．３２－２．２１（m，１Ｈ），２．１９－２．０９（m，１Ｈ），１．９８－１．７９（m，４Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．２Ｈｚ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９７．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１５３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ），４．７８－４．６６（m，１Ｈ），４．１７－４．０６（m，３Ｈ），２．４８－２．３３（m，１Ｈ），２．２４－２．１８（m，１Ｈ），２．１６（ｓ，６Ｈ），２．１２－２．０２（m，１Ｈ），１．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３８－１．２７（m，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６４（Ｓ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７４．０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１５１】

	１Ｈ），４．８６－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１０（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｄｄ，Ｊ＝４６．９，５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５３－１．３５（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－１５３ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．９，２．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｑｄ，Ｊ＝９．８，５．９Ｈｚ，３Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，７Ｈ），２．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．０，１２．１，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１５３ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．９，２．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｑｄ，Ｊ＝９．８，５．９Ｈｚ，３Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，７Ｈ），２．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．０，１２．１，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６６．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１５２】

	，１Ｈ）。	
Ｉ－１６４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２７（ｍ，２Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），４．８２（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑｄ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，３Ｈ），２．５９－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，７．９，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７９．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３６ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３３（ｍ，３Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑｄ，Ｊ＝９．９，５．８Ｈｚ，３Ｈ），２．５７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，１１．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５３８．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３６ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３３（ｍ，３Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑｄ，Ｊ＝９．９，５．８Ｈｚ，３Ｈ），	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５３８．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１５３】

	2.57－2.45（m，1H），2.29（dt，J＝14.0，7.0Hz，1H），2.17（ddd，J＝12.6，11.2，7.4Hz，1H），1.94－1.80（m，1H），1.48－1.39（m，1H）。	
I－17	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.68（s，1H），8.56（s，1H），7.73（s，1H），7.59（s，1H），7.55（d，J＝1.2Hz，1H），7.46－7.40（m，1H），7.36（d，J＝7.8Hz，1H），7.26（t，J＝7.8Hz，1H），5.84（s，1H），4.84－4.70（m，1H），4.17（qd，J＝9.8，5.8Hz，3H），2.56－2.42（m，1H），2.31－2.19（m，1H），2.13（ddd，J＝14.4，9.3，5.6Hz，1H），1.91－1.80（m，1H），1.40（dt，J＝12.9，9.1Hz，1H）。	AA：m／z＝583.0（M＋H）
I－4	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.67（s，1H），8.56（s，1H），7.72（s，1H），7.54（s，1H），7.43（s，1H），7.34－7.29（m，2H），7.28－7.20（m，1H），5.84（s，1H），4.82－4.70（m，1H），4.22－4.11（m，3H），2.53－2.40（m，1H），2.28－2.18（m，1H），2.17－2.08（m，1H），1.40－1.33（m，1H）。	AA：m／z＝539.1（M＋H）
I－4a	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ 8.67（s，1H），8.56（s，1H），7.72（s，1H），7.54（s，1H），7.43（s，1H），7.	AA：m／z＝539.1（M＋H）

【表７３－１５４】

	３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５３－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－４ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．５３－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３４（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５３９．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２３７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．８７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），５．９６（ｄ，１Ｈ），５．８４（ｄ，１Ｈ）４．９０－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，３Ｈ），２．４８（ｍ，１Ｈ）２．３６（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝４９３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２３１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．８６－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ，３Ｈ），	ＡＡ：ｍ／ｚ＝４７９．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１５５】

	２．５６－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，１０．９，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ）。	
Ｉ－５１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｔ，１Ｈ），７．１９（ｄ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１５（ｍ，３Ｈ），２．５４－２．４１（ｍ，４Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５３７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７３ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０８（ｍ，３Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９７．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－７３ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５９７．０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１５６】

	H），５．３９（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０３（ｍ，３Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３７（ｍ，１Ｈ）。	
Ｉ－３１４		ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７９．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－１７８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６３（ｄｄ，Ｊ＝２９．４，１５．７ Ｈｚ，２Ｈ），７．７２－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１４（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．５７－１．３４（ｍ，２Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５３７．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．４，７．５，４．４ Ｈｚ，１Ｈ），１．４９－１．３９（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，クロロホルム－	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－１５７】

	d）δ 8.67（d，J＝2.3 Hz，1H），8.63（s，1H），8.39（d，J＝7.1 Hz，1H），7.97（s，1H），7.77（d，J＝1.2 Hz，1H），7.56（s，1H），7.44（s，2H），7.41－7.30（m，3H），4.86（d，J＝5.2 Hz，1H），4.72（t，J＝4.3 Hz，1H），4.51－4.39（m，1H），4.13－4.02（m，2H），4.00－3.93（m，1H），3.78（q，J＝5.8 Hz，1H），3.73－3.67（m，1H），3.09－2.98（m，2H），2.31－2.23（m，1H），2.23－2.13（m，1H），1.17－1.11（m，1H）	＝568.2（M＋H）
I－12	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8.63（s，2H），8.28（d，J＝7.5 Hz，1H），7.88（d，J＝1.0 Hz，1H），7.72（d，J＝1.3 Hz，1H），7.55（s，1H），7.43（s，2H），7.37－7.28（m，2H），7.25（dt，J＝6.6，2.1 Hz，1H），4.88（dd，J＝4.5，1.2 Hz，1H），4.76－4.63（m，1H），4.09（dd，J＝9.9，5.8 Hz，1H），3.99－3.88（m，2H），3.13－2.70（m，2H），2.36－2.24（m，1H），2.11（d，J＝5.7 Hz，1H），1.95（td，J＝8.1，3.7 Hz，1H），1.82－1.69（m，4H），1.31－1.22（m，1H）	FA：m／z＝552.3（M＋H）
I－14a	^{1}H NMR（400 MHz，DMSO－d_6）δ 8.73（s，1H），8.66（	

【表７３－１５８】

	s，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．３０（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，３Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４．８５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｐ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｑ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７７－２．５４（ｂｒｓ，２Ｈ），２．２８（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，８．８Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－１４ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．３６（ｂｒｓ，２Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｂｒｓ，２Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，３Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１４（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－１３５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ	ＦＡ：ｍ／ｚ

【表７３－１５９】

	$_6$）δ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，２Ｈ），４．８８（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，１Ｈ）	＝５５１．４（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３４７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．８２－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，４Ｈ），３．９６－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．１０－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３４（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５５９．２（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３４６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２４	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７３．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１６０】

	－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４２（ｍ，６Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）	
Ｉ－１	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝６１６．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２９	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．８６－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，３Ｈ），２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－２３３	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），５．７５－５．５８（ｂｒｓ，２Ｈ），４．８１－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．２４（ｍ，６Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５３７．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１６１】

	1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H)	
I-32a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H)	FA: m/z = 545.5 (M+H)
I-32b	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.80	FA: m/z = 545.5 (M+H)

【表７３－１６２】

	－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－３４４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．１，０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．３，１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３８－７．２８（ｍ，２Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，１Ｈ）。	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５８５．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３８ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２３（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．０９（ｍ，３Ｈ），３．２１－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７８．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３８ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝１．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０８（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．３９	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７８．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１６３】

	（m，２H），２．３１－２．２０（m，１H），２．１９－２．０９（m，１H），２．０４－１．８２（m，３H），１．４６－１．３８（m，１H）	
I－２６２	^{1}H NMR（４００ MHz，メタノール－d_4）δ ８．６５（s，１H），８．５４（s，１H），７．３１（m，３H），７．０７（s，１H），５．７３（s，１H），４．８１－４．７１（m，１H），４．３９－４．２４（m，２H），４．２４－４．０８（m，３H），２．５５－２．４０（m，１H），２．３２－２．１８（m，１H），２．１８－２．０７（m，１H），１．９４－１．８２（m，１H），１．４８－１．３４（m，１H）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５８４．２（Ｍ＋Ｈ）
I－２６２ａ	^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）δ ８．６０（d，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，２H），８．１３（d，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１H），７．４９－７．３８（m，３H），７．３６（d，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１H），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７ Ｈｚ，１H），７．０４（s，１H），５．５９（s，１H），４．８６（d，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，１H），４．７４－４．６１（m，１H），４．３１－４．１４（m，２H），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，６．０ Ｈｚ，１H），４．０１－３．８８（m，２H），３．７３－３．５９（ｂｒｓ，１H），２．３６－２．２３（m，１H），２．１６－２．０７（m，１H），１．９５－１．８４（m，１H），１．７８－１．６６（m，１H），１．３３－１．２０（m，１H）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８４．２（Ｍ＋Ｈ）
I－２６２ｂ	^{1}H NMR（４００ MHz，DMSO－d_6）δ ８．６０（d，Ｊ＝６．１ Ｈｚ，２H），８．１４（d，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，１H），７．５１－７．３８（m，３H），７．３６（d，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１H），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．６ Ｈｚ，１H），７．０４（s，１H），５．５９（s，１H），４．９４－４．８１（ｂｒｓ，１H），４．７４－４．６１（m，１H），４．３０－４．１４（m，２H），４．１３－４．０３	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８４．２（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１６４】

	（m，１Ｈ），４．００－３．８６（m，２Ｈ），３．８０－３．５６（ｂｒｓ，１Ｈ），２．３６－２．２０（m，１Ｈ），２．１５－２．０８（m，１Ｈ），２．００－１．８６（m，１Ｈ），１．８０－１．６９（m，１Ｈ），１．３１－１．１８（m，１Ｈ）	
Ｉ－２６５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．２２（m，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．８３－４．７５（m，２Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１３．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１１（m，３Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．４５（m，４Ｈ），２．３２－２．２１（m，１Ｈ），２．２１－２．１０（m，１Ｈ），１．９０（ｄｔ，Ｊ＝１５．３，７．７ Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．３７（m，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６４．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２６５ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２３（m，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７４（m，２Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１２．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１１（m，３Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，３．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．５４－２．５０（m，４Ｈ），２．３２－２．２０（m，１Ｈ），２．２０－２．１１（m，１Ｈ），１．９８－１．８６（m，１Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，９．１ Ｈｚ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６４．０（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－２６５ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２３（m，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７４（m，２Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１３．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１１（	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６４．０（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１６５】

	m，３Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５４－２．４８（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ）	
Ｉ－３４５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ８．６４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｓ，１Ｈ），５．３８－５．２８（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．９８－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．６，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔｄ，Ｊ＝１１．４，１０．８，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．１，９．７，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，９．８Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝７９２．９（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３５６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ｐｐｍ ８．７１（ｓ，１Ｈ）８．５８（ｓ，１Ｈ）８．３０（ｓ，１Ｈ）７．４２（ｄ，Ｊ＝１．００Ｈｚ，１Ｈ）５．９４（ｓ，１Ｈ）４．７３－４．８５（ｍ，１Ｈ）４．３１－４．３９（ｍ，１Ｈ）３．９５－４．２３（ｍ，６Ｈ）２．４５－２．５７（ｍ，４Ｈ）２．２４－２．３２（ｍ，１Ｈ）２．２０（ｓ，３Ｈ）２．１３（ｓ，３Ｈ）１．８６－１．９７（ｍ，１Ｈ）１．４３（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３５６ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ｐｐｍ ８．７０（ｓ，１Ｈ）８．５５（ｓ，１	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６３．１（

【表７３－１６６】

	H）７．３７（ｓ，１Ｈ）５．８７（ｓ，１Ｈ）４．７３－４．８４（ｍ，１Ｈ）４．２６－４．３２（ｍ，１Ｈ）４．１３－４．２３（ｍ，３Ｈ）３．９１－４．１２（ｍ，４Ｈ）２．４４－２．５５（ｍ，４Ｈ）２．２６（ｍ，１Ｈ）２．１２－２．１８（ｍ，４Ｈ）２．０８（ｓ，３Ｈ）１．８６－１．９８（ｍ，１Ｈ）１．４１（ｍ，１Ｈ）	Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３５６ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ｐｐｍ ８．６９（ｓ，１Ｈ）８．５４（ｓ，１Ｈ）７．３５（ｓ，１Ｈ）５．８５（ｓ，１Ｈ）４．７７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．９１ Ｈｚ，１Ｈ）４．２３－４．３１（ｍ，１Ｈ）４．１１－４．２０（ｍ，３Ｈ）３．９１－４．１１（ｍ，４Ｈ）２．４５－２．５４（ｍ，４Ｈ）２．２５（ｍ，１Ｈ）２．１０－２．１６（ｍ，４Ｈ）２．０７（ｓ，３Ｈ）１．８４－１．９５（ｍ，１Ｈ）１．４１（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６３．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３５７	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ｐｐｍ ８．７０（ｓ，１Ｈ）８．５９（ｓ，１Ｈ）７．７９（ｓ，１Ｈ）７．５６（ｓ，１Ｈ）７．２５（ｓ，１Ｈ）７．１３－７．１８（ｍ，１Ｈ）６．８８－６．９３（ｍ，１Ｈ）５．８９（ｓ，１Ｈ）４．７７－４．８４（ｍ，１Ｈ）４．０７－４．２５（ｍ，４Ｈ）３．８８－３．９７（ｍ，１Ｈ）２．９８－３．０７（ｍ，１Ｈ）２．８１－２．９１（ｍ，１Ｈ）２．４７－２．５７（ｍ，１Ｈ）２．２３－２．３３（ｍ，１Ｈ）２．１２－２．２３（ｍ，１Ｈ）１．８８－２．０４（ｍ，１Ｈ）１．３９－１．４９（ｍ，１Ｈ）	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６５．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３５８	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ｐｐｍ ８．８８（ｓ，１Ｈ）８．５７－８．６０（ｍ，１Ｈ）８．５７（ｓ，１Ｈ）８．０３－８．１０（ｍ，１Ｈ）７．８９－７．９５（ｍ，１Ｈ）７．７５－７．８４（ｍ，３Ｈ）４．７７－４．８４（ｍ，１Ｈ）４．１５－４．２６（ｍ，３Ｈ）２．４８－２．５８（ｍ，１	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５７４．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１６７】

	H）２．４２（ｓ，３Ｈ）２．１４－２．３７（ｍ，２Ｈ）１．８９－２．０３（ｍ，１Ｈ）１．４０－１．５１（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－３５９ａ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２０（ｍ，１Ｈ）、	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５８１．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３５９ｂ	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），４．８８（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５８１．１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３６０	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ｐｐｍ ８．８２（ｓ，１Ｈ）８．５７（ｓ，１Ｈ）７．６１（ｓ，１Ｈ）７．４６－７．５１（ｍ，１Ｈ）７．３４－７．４０（ｍ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５７６．１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１６８】

	7.11－7.15（m，1H）4.76－4.85（m，1H）4.13－4.26（m，3H）3.81－3.92（m，2H）2.81－2.93（m，2H）2.42－2.56（m，4H）2.12－2.33（m，2H）2.00（s，1H）1.89－1.98（m，1H）1.35－1.53（m，1H）	
I－361	^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 8.64（br s，1H）8.56（s，1H）7.39（s，1H）7.22（s，1H）7.27（br t，J＝54.59Hz，1H）7.06－7.19（m，1H）6.78（d，J＝8.53Hz，1H）6.01（s，1H）4.73－4.83（m，1H）4.09－4.25（m，4H）3.87－3.99（m，1H）3.05－3.27（m，1H）2.79（br d，J＝16.81Hz，1H）2.66（s，1H）2.39－2.56（m，1H）2.08－2.31（m，2H）1.84－1.97（m，1H）1.34－1.55（m，1H）	FA：m／z＝615（M＋H）
I－362	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8.72（s，1H），8.63－8.55（m，2H），8.39－8.28（m，3H），7.2（br s，2H），7.46（s，1H），7.29－7.22（m，2H），6.71（s，1H），5.90（s，1H），5.11－5.05（m，1H），4.81－4.71（m，1H），4.20－3.74（m，11H，プロトンが広範な酸H２Oピークとオーバーラップしている），3.88－3.79（m，2H），3.08－2.95（m，1H），2.78（br s，1H），2.81－2.71（m，1H），2.48（m，5H），2.38－2.29（m，1H），2.15－2.02（m，2H），1.53－1.43（m，1H），1.41（d，J＝7.3Hz，3H）	FA：m／z＝579.1（M＋H）
I－363	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ 8	AA：m／z

【表７３－１６９】

	.６４－８.５５（m，２H），８.１９（d，J＝７.５Ｈｚ，１H），７.７１－７.３８（m，２H），７.３５（s，１H），７.２９－７.２１（m，２H），６.７７－６.７２（m，１H），５.９０（s，１H），４.９９－４.９３（m，１H），４.７３－４.６１（m，１H），４.１５－４.０１（m，３H），３.８６－３.７８（m，１H），３.１６－３.１３（m，１H），３.０６－２.９６（m，１H），２.８０－２.７２（m，１H），２.４７（s，３H），２.４２－２.２７（m，２H），２.１０－１.５３（m，５H），１.４９－１.３６（m，２H），１.１５－１.０８（m，１H），０.９１－０.７４（m，７H）	＝６９２.２（M＋H）
Ｉ－３６４	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８.６２（ｓ，１ Ｈ）８.５７（ｓ，１ Ｈ）７.２９（ｓ，１ Ｈ）７.１４－７.２３（ｍ，６ Ｈ）６.７４（ｓ，１ Ｈ）５.８９（ｓ，１ Ｈ）５.０５－５.１２（ｍ，１ Ｈ）４.６８－４.７９（ｍ，１ Ｈ）４.１２－４.２５（ｍ，３ Ｈ）３.９２（ｔｄ，Ｊ＝１０.７９，３.７６ Ｈｚ，１ Ｈ）３.６０（ｓ，２ Ｈ）３.０１－３.１２（ｍ，１ Ｈ）２.７４－２.８４（ｍ，１ Ｈ）２.５２（ｓ，３ Ｈ）２.３７－２.４９（ｍ，２ Ｈ）２.１６－２.２６（ｍ，１ Ｈ）１.８９－２.００（ｍ，４ Ｈ）１.４３－１.５６（ｍ，１ Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝７９３.１（Ｍ＋Ｈ）
Ｉ－３６５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ｐｐｍ ８.７３（ｓ，１ Ｈ）８.６０（ｓ，１ Ｈ）７.５７（ｓ，１ Ｈ）７.４５（ｓ，１ Ｈ）７.２１－７.３３（ｍ，３ Ｈ）６.０６（ｓ，１ Ｈ）４.７８－４.８５（ｍ，１ Ｈ）４.１１－４.２６（ｍ，３ Ｈ）３.７５－３.９１（ｍ，２ Ｈ）３.０２－３.１６（ｍ，１ Ｈ）２.７５－２.８３（ｍ，１ Ｈ）２.４８－２.５７（ｍ，１ Ｈ）２.２４－２.３３（ｍ，１ Ｈ）２.１３－２.２２（ｍ，１ Ｈ）１.８８－１.９８（ｍ，１ Ｈ）１.４０－１.	ＡＡ：ｍ／ｚ＝５６５.１（Ｍ＋Ｈ）

【表７３－１７０】

	５０（ｍ，１Ｈ）	
Ｉ－３６６	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ）８．５５（ｓ，１Ｈ）７．３７（ｄ，Ｊ＝１．２５Ｈｚ，１Ｈ）７．１９（ｓ，２Ｈ）６．８２（ｓ，１Ｈ）５．９１（ｓ，１Ｈ）４．９０－４．９８（ｍ，２Ｈ）４．７４－４．８５（ｍ，１Ｈ）４．６５（ｄ，Ｊ＝１５．０６Ｈｚ，１Ｈ）４．１３－４．２２（ｍ，４Ｈ）３．８７－３．９４（ｍ，１Ｈ）３．０３－３．１４（ｍ，１Ｈ）２．７５－２．８３（ｍ，１Ｈ）２．４５－２．５４（ｍ，１Ｈ）２．１０－２．３０（ｍ，２Ｈ）１．８６－１．９４（ｍ，１Ｈ）１．４１（ｍ，Ｊ＝１３．３０，９．００，９．００，４．４０Ｈｚ，１Ｈ）	ＦＡ：ｍ／ｚ＝５９６（Ｍ＋Ｈ）

【１０３１】

実施例２１５：ＳＡＥ　ＨＴＲＦ酵素アッセイ

ＳＡＥ酵素反応物は、全量で５０μｌであり、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ半ナトリウム（ｐＨ７．５）、０．０５％ＢＳＡ、５ｍＭ　ＭｇＣｌ$_{2}$、０．５μＭ　ＡＴＰ、２５０μＭ　ＧＳＨ、０．０１μＭ　Ｕｂｃ９－ＧＳＴ、０．１２５μＭ　Ｓｕｍｏ－Ｆｌａｇ、及び０．１１ｎＭ組換えヒトＳＡＥ酵素を含有する。阻害薬を含む、及び含まない酵素反応混合物を３８４ウェルプレート内で２４℃で１０５分間にわたってインキュベートし、その後、２５μＭ停止／検出緩衝液（０．１Ｍ　ＨＥＰＥＳ半ナトリウム　ｐＨ７．５、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０、２０ｍＭ　ＥＤＴＡ、４１０ｍＭ　ＫＦ、０．５３ｎＭユーロピウム－クリプタート標識モノクローナル抗Ｆｌａｇ　Ｍ２抗体（ＣｉｓＢｉｏ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ）、及び８．１２５μｇ／ｍｌ　ＰＨＹＣＯＬＩＮＫヤギ抗ＧＳＴアロフィコシアニン（ＸＬ－ＡＰＣ）抗体（Ｐｒｏｚｙｍｅ））で終了させる。２時間にわたる２４℃でのインキュベーションの後に、Ｐｈｅｒｏｓｔａｒ（商標）（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）で、ＦＲＥＴの定量化を行う。単一濃度での阻害値パーセンテージまたは酵素阻害（ＩＣ$_{50}$）値を、それらの曲線から決定する。当業者であれば、単一濃度での阻害パーセンテージまたはＩＣ$_{50}$値のいずれかとして生成したそれらの値が、実験によって変化することを理解するであろう。

【１０３２】

実施例２１６：細胞生存率アッセイ

細胞生存率アッセイを使用して、がん細胞の増殖に対する様々な化合物の効果を測定する。Ｐｒｏｍｅｇａ’ｓ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙを使用して、すべての代謝活性細胞中に存在するＡＴＰ濃度を測定する。この濃度は、細胞で壊死またはアポトーシスが生じると急速に低下する。

【１０３３】

対象のがん細胞系を、１０％ウシ胎児血清（ＨｙｃｌｏｎｅまたはＡＴＣＣ）及び１００Ｉ．Ｕ．ペニセリン（Ｐｅｎｉｃｅｌｌｉｎ）／１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含有する推奨成長培地（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）中で増殖させ、３７℃で５％ＣＯ$_{2}$の組織培養インキュベーター内で維持する。１日目に、付着細胞を、３７℃で２分間にわたって、または細胞が剥離するまで、０．２５％トリプシン－ＥＤＴＡ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）４．５ｍＬでトリプシン処理する。懸濁細胞を収集し、洗浄する。所望の数の細胞を、組織培養処理済みのブラックウォール透明ボトム３８４ウ

ェルプレート（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）内で１６～２４時間にわたって、１ウェル当たり培地２５μＬ中で培養する。１ウェル当たりの正確な細胞数を、それぞれ個別の細胞系に対して最適化する。２日目に、Ｅｃｈｏ液体ハンドラー（Ｌａｂｃｙｔｅ）を使用して、６２．５ｎＬの試験化合物含有ＤＭＳＯ（１０ポイント３倍希釈列で１０ｍＭ～５０８ｕＭの範囲）を直接、３８４ウェルプレート内の細胞に添加する。この結果、細胞プレート内において、３倍希釈で、最終濃度が０．００１３～２５μＭとなる。５日目に、組織培養インキュベーター内で７２時間にわたってインキュベートした後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）２５μＬを、化合物処理された細胞プレートに添加する。その細胞プレートを室温で１５分間にわたってインキュベートし、次いで、Ｐｈｅｒａｓｔａｒプレートリーダー（ＢＭＧ）でルミネセンスを読み取る。ＤＭＳＯ及び培地のみの対照と比較して、ルミネセンス読取りから計算された生存率を使用して、試験化合物濃度対細胞生存率曲線を生成する。単一濃度での成長阻害値パーセンテージ（$ＬＤ_{50}$）値を、曲線から決定する。

【１０３４】

実施例２１７：ｉｎ　ｖｉｖｏ腫瘍有効性モデル

標準的な異種移植片腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を阻害する能力について、ＳＡＥ阻害薬を試験する。例えば、２３－ｇａ針を使用して、雌のＣＤ－１ヌードマウス（５～８週齢、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）の右背側側腹部の皮下空間に、ＨＣＴ－１１６細胞（１×１０^{6}）を含むリン酸緩衝生理食塩水１００μＬを無菌で注射する。接種後７日目から、バーニヤカリパスを使用して、腫瘍を週に２回測定する。標準的な手順（$０．５\times長さ\times幅^{2}$）を使用して、腫瘍体積を計算する。腫瘍が約２００$ｍｍ^{3}$の体積に達したときに、マウスを、腫瘍体積によって処置群に無作為化し、様々な用量及びスケジュールで、試験化合物（３００μＬ）を皮下注射する。すべての対照群に、ビヒクルのみを投与する。腫瘍サイズ及び体重を週に２回測定し、対照腫瘍が約２０００$ｍｍ^{3}$に達したときに、試験を終了する。結腸（ｃｏｌｏ２０５またはＨＣＴ－１１６細胞）、ＡＭＬ（ＴＨＰ－１またはＨＬ－６０細胞）、ＤＬＢＣＬ（Ｌｙ１０またはＷＳＵ－ＤＬＣＬ２）、黒色腫（Ａ３７５またはＡ２０５８細胞）、及び肺（Ｈ４６０細胞）腫瘍モデルについて、類似の手順に従う。

【１０３５】

上記で詳述したとおりに、本開示の化学成分は、ＳＡＥを阻害する。ある特定の実施形態では、本開示の化学成分は、下記の表に示す濃度での阻害パーセントで、ＳＡＥを阻害する。ある特定の実施形態では、本開示の化学成分は、下記の表に示す$ＩＣ_{50}$値でＳＡＥを阻害する。

【表７４－１】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－１	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１ａ	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２ｂ	０．１１１	６１	Ｂ
Ｉ－３	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３ａ	０．１１１	９２	Ｂ
Ｉ－３ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－４	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－５	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－５ａ	０．１１１	８６	Ｂ
Ｉ－５ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－６ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－６ｂ	０．１１１	９８	Ａ

【表７４－２】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－７	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７ａ	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－７ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－８	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－８ａ	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－８ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－９	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－９ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－９ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１０	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１０ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－１０ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１１	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１１ａ	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－１１ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１２	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１２ａ	０．１１１	８４	Ｂ
Ｉ－１２ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－１３	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－１４ａ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－１４ｂ	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１５	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－１５ａ	０．１１１	６６	Ｂ
Ｉ－１５ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－１６ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１６ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１７	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１８	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１８ａ	０．１１１	８２	Ｂ

【表７４－３】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－１８ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－１９	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－１９ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１９ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２０ａ	０．１１１	８１	Ｂ
Ｉ－２０ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２１	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２２	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２２ａ	０．１１１	８３	Ｂ
Ｉ－２２ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２４ａ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２４ｂ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２５	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２５ａ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２５ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２６	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２７ａ	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－２７ｂ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２８	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２８ａ	０．１１１	６６	Ｂ
Ｉ－２８ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２９	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２９ａ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２９ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３０	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３０ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３０ｂ	０．１１１	８８	Ｂ
Ｉ－３１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３２	０．１１１	９８	Ａ

【表７４－４】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－３２ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３２ｂ	０．１１１	９０	Ｂ
Ｉ－３３	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３４	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３５	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３６	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３６ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３６ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３７	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３８	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－３８ａ	０．１１１	７５	Ｂ
Ｉ－３８ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３９	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－４０	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－４１	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４１ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－４１ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－４２	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－４２ａ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－４２ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４３	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４４	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－４５	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－４７	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－４７ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４７ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４８	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－４９	０．１１１	９８	Ａ

【表７４－５】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－５０	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－５１	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－５２	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－５３	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－５４	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－５５	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－５６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－５７	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－５８	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－５８ａ	０．１１１	８７	Ｂ
Ｉ－５８ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－５９	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－６０	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－６１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－６２	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－６３	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－６４	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－６５	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－６６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－６７	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－６８	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－６９	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－７０	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７２	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７３ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７３ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７４	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７５	０．１１１	９８	Ａ

【表７４－６】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－７６	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－７７	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７８	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－７９	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－８０	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－８１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－８２	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－８３	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－８４	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－８５	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－８６	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－８７	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－８８	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－８９	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－９０	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－９０ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－９０ｂ	０．１１１	９２	Ｂ
Ｉ－９１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－９２	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－９３	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－９４	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－９５	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－９６	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－９７	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－９８	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－９９	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１００	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１０１	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１０２	０．１１１	９４	Ａ

【表７４－７】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－１０２ａ	０．１１１	３６	Ｃ
Ｉ－１０２ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１０３	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１０４	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１０５	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１０６	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１０６ａ	０．１１１	６２	Ｂ
Ｉ－１０６ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１０７	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１０８	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１０９	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１１０	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１１１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１１２	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１１３	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１１４	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１１５	０．１１１	９０	Ａ
Ｉ－１１６	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１１７	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－１１７ａ	０．１１１	７３	Ｂ
Ｉ－１１７ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１１８	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１１９	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１２０	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１２１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１２２	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１２３	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１２４	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１２５	０．１１１	９７	Ａ

【表７４－８】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－１２６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－１２７	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１２８	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１２９	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１３０	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１３１	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１３２	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１３４	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－１３５	０．１１１	９４	Ｂ
Ｉ－１３５ａ	０．１１１	８２	Ｂ
Ｉ－１３５ｂ	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１３６	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１３７	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１３８	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－１３９	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－１４０	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－１４１	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１４２	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－１４３	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－１４４	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－１４５	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－１４６	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－１４７	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－１４８	０．１１１	９１	Ａ
Ｉ－１４９	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－１５０	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－１５１	０．１１１	８８	Ｂ
Ｉ－１５１ａ	０．１１１	８０	Ｂ
Ｉ－１５１ｂ	０．１１１	９３	Ａ

【表７４－９】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－１５２	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－１５３	０．１１１	８６	Ｂ
Ｉ－１５３ａ	０．１１１	３０	Ｃ
Ｉ－１５３ｂ	０．１１１	９２	Ａ
Ｉ－１５４	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－１５５	０．１１１	９２	Ａ
Ｉ－１５６	０．１１１	９２	Ａ
Ｉ－１５７	０．１１１	９２	Ａ
Ｉ－１５８	０．１１１	８６	Ａ
Ｉ－１５９	０．１１１	９１	Ａ
Ｉ－１６０	０．１１１	９２	Ａ
Ｉ－１６１	０．１１１	９１	Ａ
Ｉ－１６２	０．１１１	９１	Ｂ
Ｉ－１６３	０．１１１	９２	Ｂ
Ｉ－１６４	０．１１１	９２	Ｂ
Ｉ－１６５	０．１１１	９１	Ｂ
Ｉ－１６６	０．１１１	９３	Ｂ
Ｉ－１６７	０．１１１	８９	Ｂ
Ｉ－１６８	０．１１１	９０	Ｂ
Ｉ－１６９	０．１１１	９１	Ｂ
Ｉ－１７０	０．１１１	９１	Ｂ
Ｉ－１７１	０．１１１	９０	Ｂ
Ｉ－１７２	０．１１１	８８	Ｂ
Ｉ－１７３	０．１１１	８６	Ｂ
Ｉ－１７４	０．１１１	８９	Ｂ
Ｉ－１７５	０．１１１	９０	Ｂ
Ｉ－１７６	０．１１１	８７	Ｂ
Ｉ－１７７	０．１１１	８５	Ｂ
Ｉ－１７８	０．１１１	８７	Ｂ

【表７４－１０】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－１７９	０．１１１	８６	Ｂ
Ｉ－１８０	０．１１１	８４	Ｂ
Ｉ－１８１	０．１１１	８２	Ｂ
Ｉ－１８２	０．１１１	８２	Ｂ
Ｉ－１８３	０．１１１	８２	Ｂ
Ｉ－１８４	０．１１１	８５	Ｂ
Ｉ－１８５	０．１１１	８０	Ｂ
Ｉ－１８６	０．１１１	８３	Ｂ
Ｉ－１８７	０．１１１	７６	Ｂ
Ｉ－１８８	０．１１１	７９	Ｂ
Ｉ－１８９	０．１１１	７８	Ｂ
Ｉ－１９０	０．１１１	７７	Ｂ
Ｉ－１９１	０．１１１	７２	Ｂ
Ｉ－１９２	０．１１１	６６	Ｂ
Ｉ－１９３	０．１１１	７２	Ｂ
Ｉ－１９４	０．１１１	６６	Ｂ
Ｉ－１９５	０．１１１	６８	Ｂ
Ｉ－１９６	０．１１１	６３	Ｂ
Ｉ－１９７	０．１１１	６９	Ｂ
Ｉ－１９９	０．１１１	６３	Ｂ
Ｉ－２００	０．１１１	６２	Ｂ
Ｉ－２０１	０．１１１	６０	Ｂ
Ｉ－２０２	０．１１１	６０	Ｂ
Ｉ－２０３	０．１１１	５８	Ｂ
Ｉ－２０４	０．１１１	５２	Ｂ
Ｉ－２０５	０．１１１	５１	Ｃ
Ｉ－２０６	０．１１１	４９	Ｃ
Ｉ－２０７	０．１１１	５１	Ｃ
Ｉ－２０８	０．１１１	４６	Ｃ

【表７４－１１】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－２０９	０．１１１	４５	Ｃ
Ｉ－２１０	０．１１１	５０	Ｃ
Ｉ－２１１	０．１１１	３９	Ｃ
Ｉ－２１２	０．１１１	４３	Ｃ
Ｉ－２１５	０．１１１	３６	Ｃ
Ｉ－２１６	０．１１１	３６	Ｃ
Ｉ－２１７	０．１１１	３６	Ｃ
Ｉ－２１８	０．１１１	３３	Ｃ
Ｉ－２１９	０．１１１	３２	Ｃ
Ｉ－２２０	０．１１１	３６	Ｃ
Ｉ－２２１	０．１１１	３０	Ｃ
Ｉ－２２２	０．１１１	３１	Ｃ
Ｉ－２２３	０．１１１	２８	Ｃ
Ｉ－２２４	０．１１１	３１	Ｃ
Ｉ－２２５	０．１１１	３３	Ｃ
Ｉ－２２６	０．１１１	３３	Ｃ
Ｉ－２２７	０．１１１	２３	Ｃ
Ｉ－２２８	０．１１１	２９	Ｃ
Ｉ－２２９	０．１１１	２５	Ｃ
Ｉ－２３０	０．１１１	２６	Ｃ
Ｉ－２３１	０．１１１	２８	Ｃ
Ｉ－２３３	０．１１１	２２	Ｃ
Ｉ－２３４	０．１１１	２０	Ｃ
Ｉ－２３５	０．１１１	２２	Ｃ
Ｉ－２３６	０．１１１	１９	Ｃ
Ｉ－２３７	０．１１１	２５	Ｃ
Ｉ－２３８	０．１１１	２５	Ｃ
Ｉ－２３９	０．１１１	１４	Ｃ
Ｉ－２４０	０．１１１	１９	Ｃ

【表７４－１２】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－２４１	０．１１１	１８	Ｃ
Ｉ－２４２	０．１１１	２５	Ｃ
Ｉ－２４３	０．１１１	１９	Ｃ
Ｉ－２４７ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２４７ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２４８ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２４８ｂ	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－２４９ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２４９ｂ	０．１１１	９２	Ａ
Ｉ－２５０	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２５０ａ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２５０ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２５１	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２５１ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２５１ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２５２	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２５２ａ	０．１１１	７１	Ｂ
Ｉ－２５２ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２５３	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２５３ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２５３ｂ	０．１１１	８３	Ｂ
Ｉ－２５４	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２５４ａ	０．１１１	８１	Ｂ
Ｉ－２５４ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２５５ａ	０．１１１	９３	Ｂ
Ｉ－２５５ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２５６	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２５６ａ	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－２５６ｂ	０．１１１	９９	Ａ

【表７４－１３】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－２５７ａ	０．１１１	７４	Ｂ
Ｉ－２５７ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２５８	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２５８ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２５８ｂ	０．１１１	７２	Ｂ
Ｉ－２５９	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２５９ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２５９ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２６０	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２６０ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２６０ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２６１	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２６１ａ	０．１１１	７６	Ｂ
Ｉ－２６１ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２６２	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２６２ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２６２ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２６３ａ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２６３ｂ	０．１１１	８９	Ｂ
Ｉ－２６４	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２６４ａ	０．１１１	３３	Ｃ
Ｉ－２６４ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２６５	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２６５ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２６５ｂ	０．１１１	７２	Ｂ
Ｉ－２６６	０．１１１	１０２	Ａ
Ｉ－２６６ａ	０．１１１	４１	Ｃ
Ｉ－２６６ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２６７	０．１１１	９７	Ａ

【表７４－１４】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－２６７ａ	０．１１１	６５	Ｂ
Ｉ－２６７ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２６８	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２６８ａ	０．１１１	５０	Ｃ
Ｉ－２６８ｂ	０．１１１	１０２	Ａ
Ｉ－２６９	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２６９ａ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２６９ｂ	０．１１１	９５	Ｂ
Ｉ－２７０	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２７０ａ	０．１１１	７９	Ｂ
Ｉ－２７０ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２７１ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２７２ａ	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－２７２ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２７３	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２７４	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２７４ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２７４ｂ	０．１１１	８１	Ｂ
Ｉ－２７５	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２７６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２７６ａ	０．１１１	２８	Ｃ
Ｉ－２７６ｂ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２７７	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２７７ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２７７ｂ	０．１１１	８１	Ｂ
Ｉ－２７８	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２７８ａ	０．１１１	７７	Ｂ
Ｉ－２７８ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２７９	０．１１１	９９	Ａ

【表７４－１５】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－２７９ａ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２７９ｂ	０．１１１	８４	Ｂ
Ｉ－２８０	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２８０ａ	０．１１１	７５	Ｂ
Ｉ－２８０ｂ	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２８１	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２８１ａ	０．１１１	７４	Ｂ
Ｉ－２８１ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２８２	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２８２ａ	０．１１１	３７	Ｃ
Ｉ－２８２ｂ	０．１１１	１０２	Ａ
Ｉ－２８３	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２８３ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２８３ｂ	０．１１１	９３	Ｂ
Ｉ－２８４ａ	０．１１１	４９	Ｃ
Ｉ－２８４ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２８５	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－２８５ａ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２８５ｂ	０．１１１	４４	Ｃ
Ｉ－２８６	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２８６ａ	０．１１１	３９	Ｃ
Ｉ－２８６ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２８７	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２８７ａ	０．１１１	９	Ｃ
Ｉ－２８７ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２８８	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２８９	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２８９ａ	０．１１１	１６	Ｃ
Ｉ－２８９ｂ	０．１１１	９９	Ａ

【表７４－１６】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－２９０ａ	０．１１１	６２	Ｂ
Ｉ－２９０ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－２９１	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２９１ａ	０．１１１	１７	Ｃ
Ｉ－２９１ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２９２ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２９２ｂ	０．１１１	８７	Ｂ
Ｉ－２９３	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２９３ａ	０．１１１	５７	Ｂ
Ｉ－２９３ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２９４	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２９４ａ	０．１１１	８４	Ｂ
Ｉ－２９４ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２９５	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２９６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２９７	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－２９７ａ	０．１１１	３１	Ｃ
Ｉ－２９７ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－２９８	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－２９８ａ	０．１１１	３４	Ｃ
Ｉ－２９８ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２９９	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－２９９ａ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－２９９ｂ	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－３００ａ	０．１１１	２６	Ｃ
Ｉ－３００ｂ	０．１１１	１０１	Ａ
Ｉ－３０１	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３０１ａ	０．１１１	４０	Ｃ
Ｉ－３０１ｂ	０．１１１	１００	Ａ

【表７４－１７】

化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－３０２	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３０３	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３０４	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－３０５	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－３０５ａ	０．１１１	２８	Ｃ
Ｉ－３０５ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３０６	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３０７	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－３０７ａ	０．１１１	４５	Ｃ
Ｉ－３０７ｂ	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－３０８	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３０９	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３１０	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３１０ａ	０．１１１	２７	Ｃ
Ｉ－３１０ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３１１ａ	０．１１１	６５	Ｂ
Ｉ－３１１ｂ	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－３１３	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－３１４	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－３１４ａ	０．１１１	４９	Ｃ
Ｉ－３１４ｂ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３１５	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－３１６	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－３１７	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－３１８	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－３１９	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－３２０	０．１１１	９２	Ｂ
Ｉ－３２０ａ	０．１１１	２７	Ｃ
Ｉ－３２０ｂ	０．１１１	９３	Ａ

【表７４－１８】

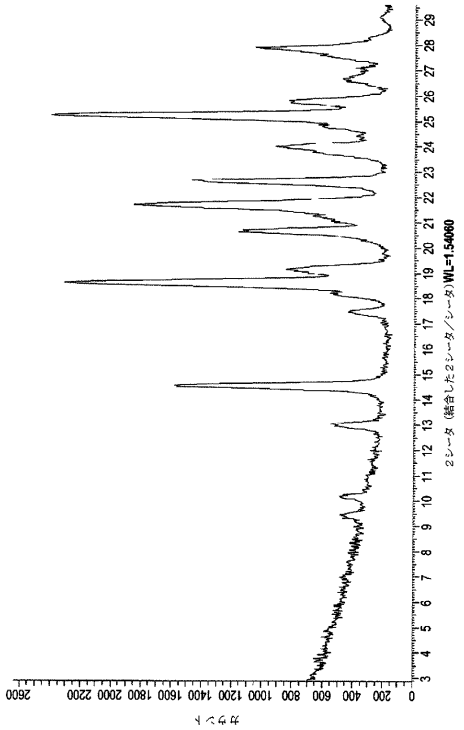
化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－３２１	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－３２２	０．１１１	９２	Ｂ
Ｉ－３２３	０．１１１	９０	Ｂ
Ｉ－３２４	０．１１１	９１	Ｂ
Ｉ－３２５	０．１１１	６０	Ｂ
Ｉ－３２７	０．１１１	５１	Ｃ
Ｉ－３２９	０．１１１	３６	Ｃ
Ｉ－３３０	０．１１１	３４	Ｃ
Ｉ－３３１	０．１１１	２８	Ｃ
Ｉ－３３２	０．１１１	２５	Ｃ
Ｉ－３３３	０．１１１	１５	Ｃ
Ｉ－３３４	０．１１１	１０	Ｃ
Ｉ－３３５	０．１１１	３８	Ｃ
Ｉ－３３５ａ	０．１１１	１４	Ｃ
Ｉ－３３５ｂ	０．１１１	４１	Ｃ
Ｉ－３３６	０．１１１	１５	Ｃ
Ｉ－３３７	０．１１１	８９	Ｂ
Ｉ－３３８	０．１１１	５６	Ｂ
Ｉ－３３９	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３３９ａ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３３９ｂ	０．１１１	９４	Ａ
Ｉ－３４１	０．１１１	１０	Ｃ
Ｉ－３４２	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－３４３ａ	０．１１１	５７	Ｂ
Ｉ－３４３ｂ	０．１１１	８４	Ｂ
Ｉ－３４４	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３４５	０．１１１	５	Ｃ
Ｉ－３４６	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３４７	０．１１１	９７	Ａ

【表７４－１９】

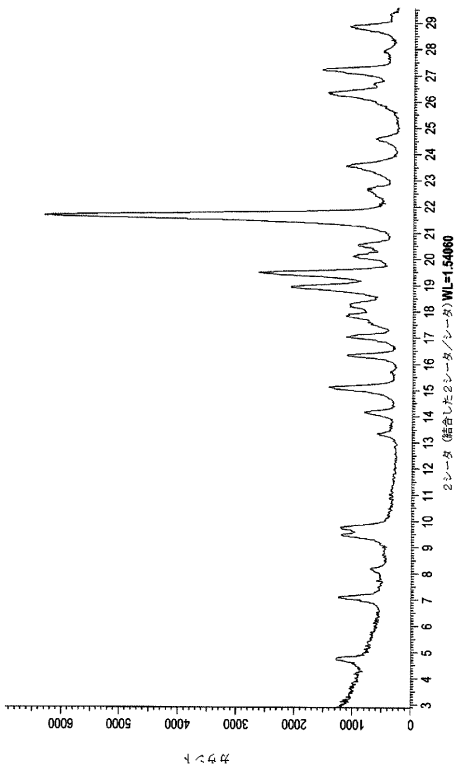
化合物番号	濃度（μＭ）	阻害パーセント	ＩＣ５０（μＭ）
Ｉ－３４８	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－３４９	０．１１１	４２	Ｃ
Ｉ－３４９ａ	０．１１１	４２	Ｃ
Ｉ－３４９ｂ	０．１１１	５８	Ｂ
Ｉ－３５０	０．１１１	７５	Ｂ
Ｉ－３５１	０．１１１	９３	Ａ
Ｉ－３５２	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３５３	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３５４	０．１１１	１００	Ａ
Ｉ－３５５	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－３５５ａ	０．１１１	９８	Ａ
Ｉ－３５５ｂ	０．１１１	７１	Ｂ
Ｉ－３５６	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－３５６ａ	０．１１１	５２	Ｂ
Ｉ－３５６ｂ	０．１１１	９９	Ａ
Ｉ－３５７	０．１１１	９７	Ａ
Ｉ－３５８	０．１１１	９６	Ａ
Ｉ－３５９ａ	０．１１１	９２	Ｂ
Ｉ－３５９ｂ	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－３６０	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－３６１	０．１１１	９５	Ａ
Ｉ－３６２	０．１１１	９１	Ｂ
Ｉ－３６３	０．１１１	５７	Ｃ
Ｉ－３６４	０．１１１	１３	Ｄ
Ｉ－３６５	０．１１１	６２	Ｂ
Ｉ－３６６	０．１１１	１００	Ａ

ＩＣ$_{50}$：Ａ）１０ｎＭ未満、Ｂ）１０ｎＭ～１００ｎＭ、及びＣ）１００ｎＭ超及び１０００ｎＭ未満

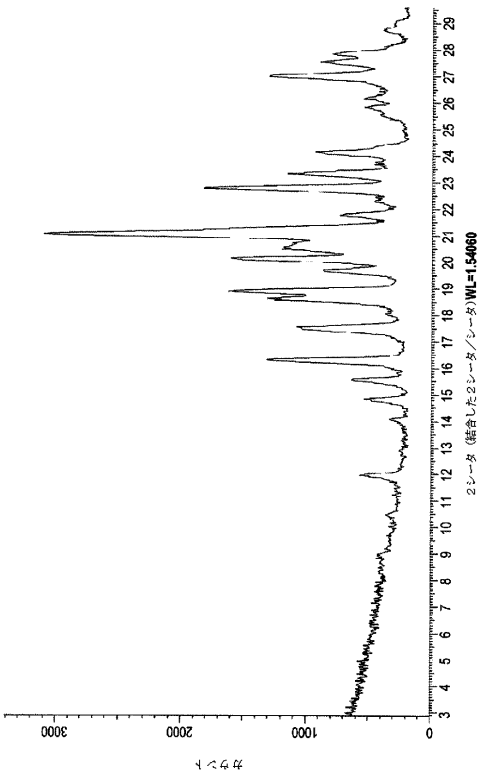
【図１】



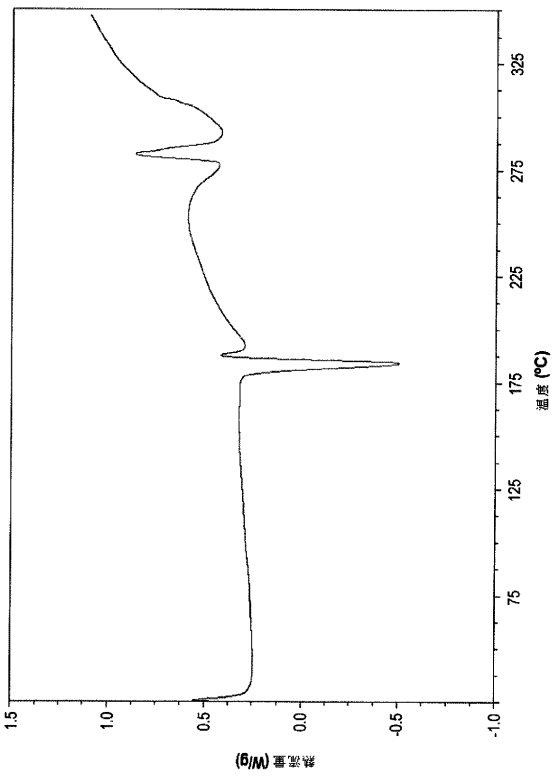
【図２】



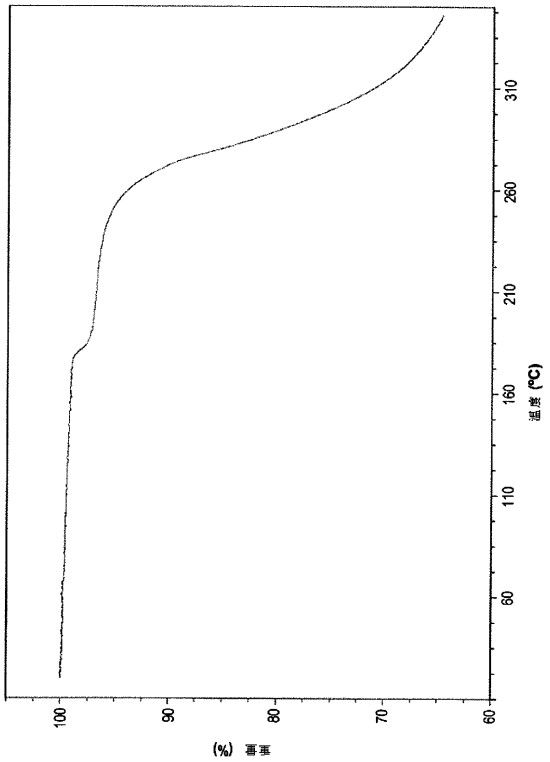
【図３】



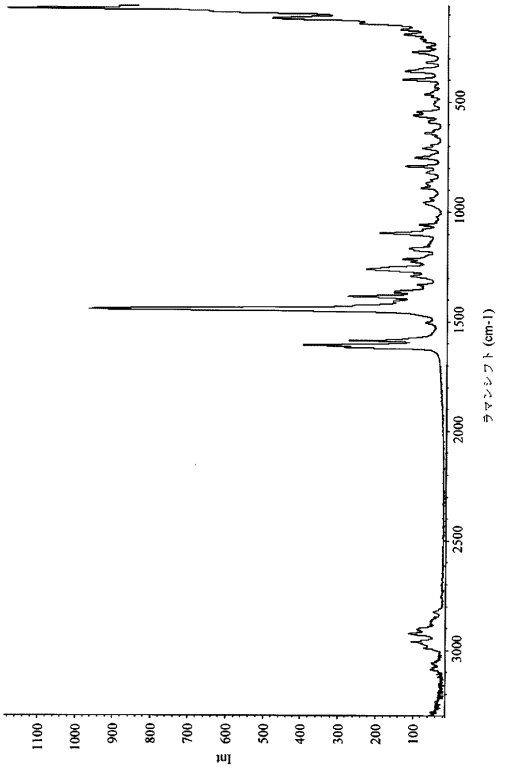
【図４】



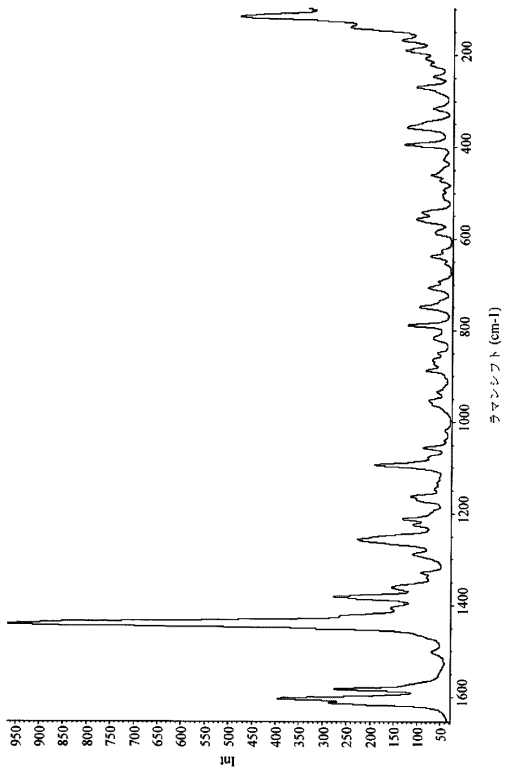
【図５】



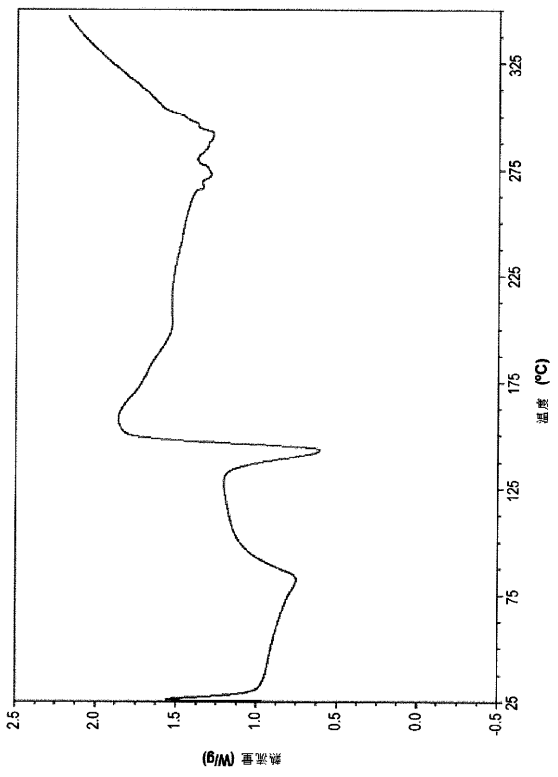
【図６】



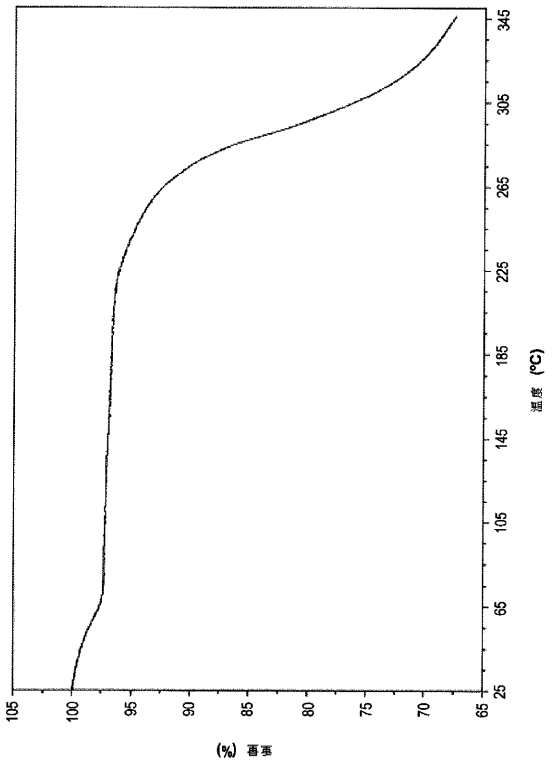
【図７】



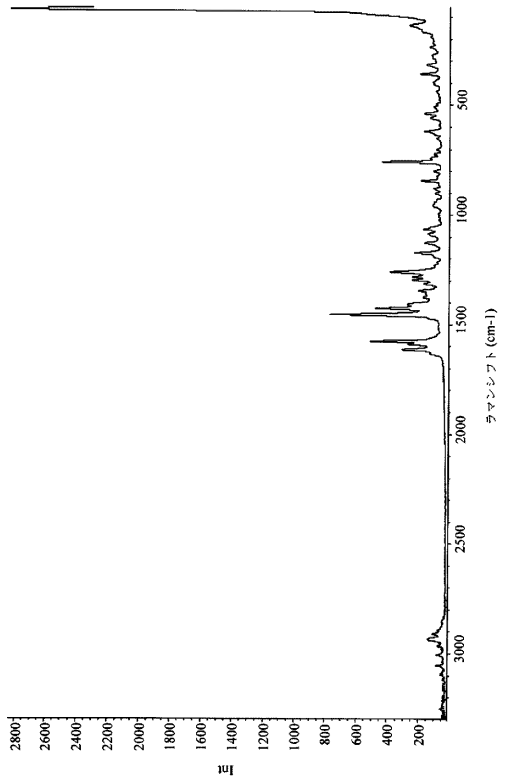
【図８】



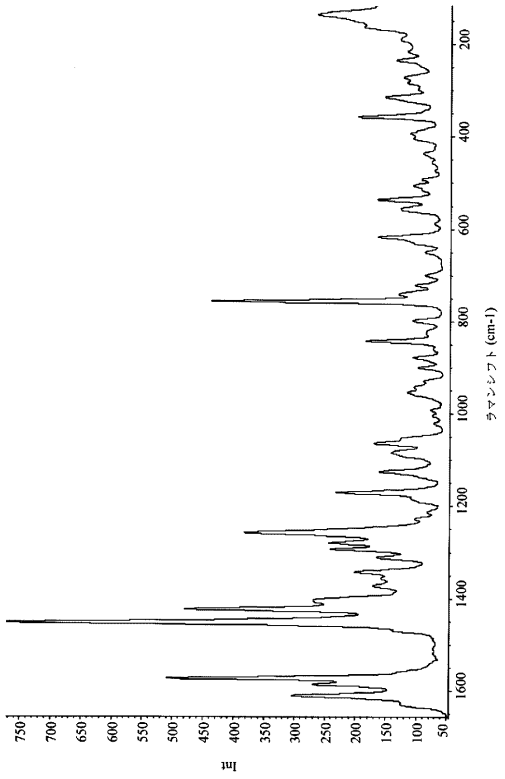
【図９】



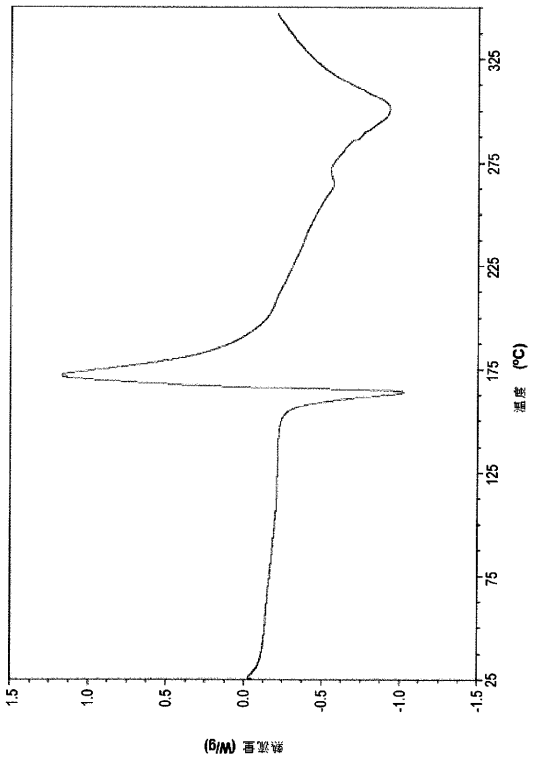
【図１０】



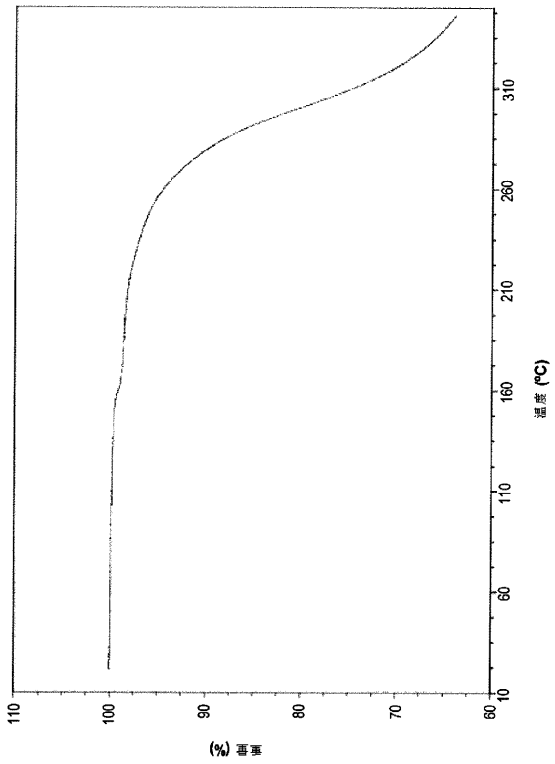
【図１１】



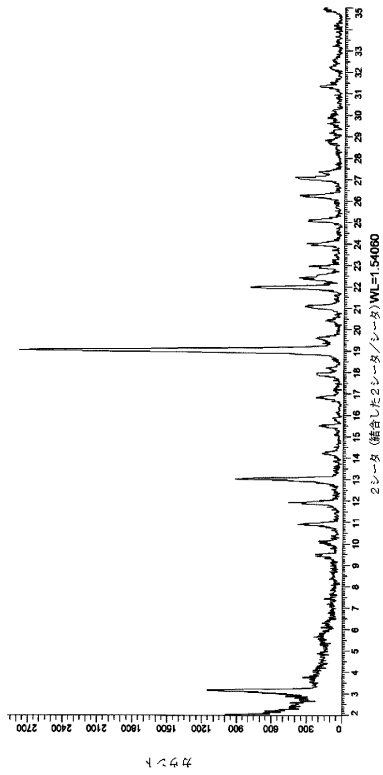
【図１２】



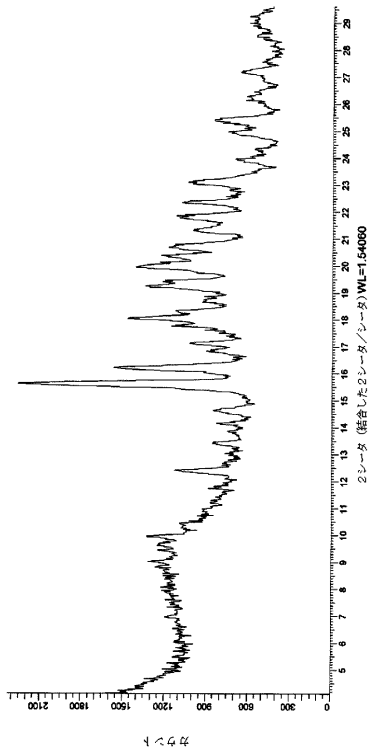
【図１３】



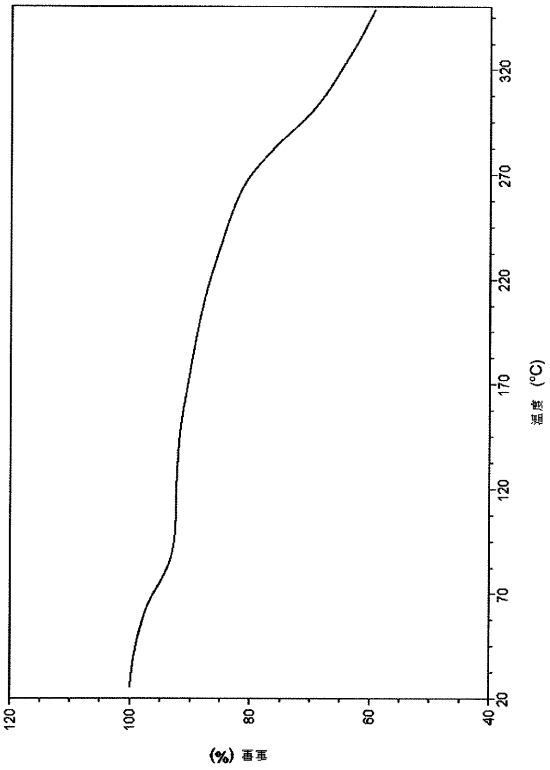
【図１４】



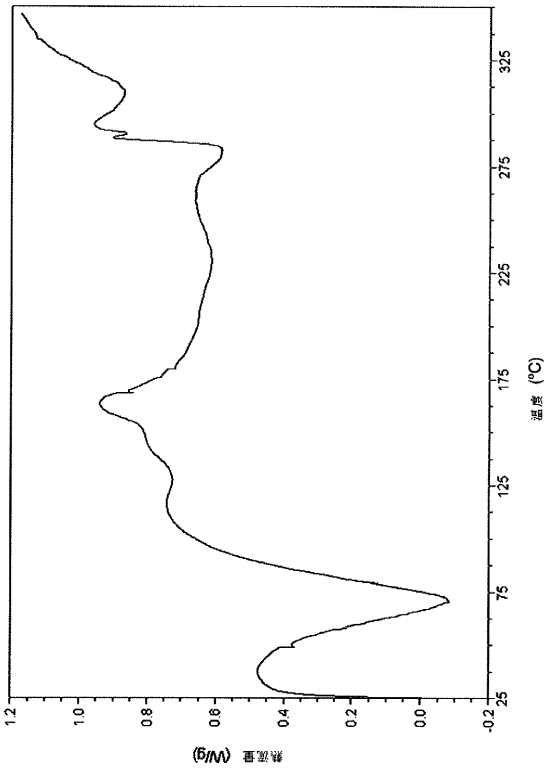
【図１５】



【図１６】



【図１７】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/38712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/44, 31/506; C07D 239/24 (2015.01)
CPC - C07D 307/02, 333/02, 403/02
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8): A61K 31/44, 31/506; C07D 239/24 (2015.01)
CPC: C07D 307/02, 333/02, 403/02 USPC: 514/256, 352, 354

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PATSEER (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, Other Countries (INPADOC), RU, AT, CH, TH, BR, PH); ProQuest; Google Scholar; IP.com; SureChEMBL; KEYWORDS: inhibit* sumo activat* enzyme*, cyclopent*, hydroxy cyclopent*, dihydroxy cyclopent*, pyrimidin 4 yl, pyrimidin 4 yl amino, methyl sulfamate, treat* cancer*, inhibit* E1 activat* enzyme*, NAE, APPBP1 Uba3, UAE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/0051404 A1 (CLAIBORNE, CF et al.) 28 February 2008; page 54, Table 1, see compound I-145	1-2, 3/1-2, 38-39, 46-52
A	US 2012/0258927 A1 (LANGSTON, SP et al.) 11 October 2012; page 19, Table 1, see compound I-11	1-2, 3/1-2, 38-39, 46-52
A	US 2013/0150388 A1 (MCCARRON, AS et al.) 13 June 2013; paragraph [0062], see compound I-216	1-2, 3/1-2, 38-39, 46-52
P,Y	WO 2015/002994 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS) 08 January 2015; entire document	1-2, 3/1-2, 38-39, 46-52

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 August 2015 (31.08.2015)

Date of mailing of the international search report
29 SEP 2015

Name and mailing address of the ISA/
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer
Shane Thomas
PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US15/38712

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-37 and 40-45
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C07D 495/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	１４４	４C０８６
C07D 407/14	*(2006.01)*	C07D	495/04	１０１	
C07D 491/052	*(2006.01)*	C07D	407/14		
C07D 513/04	*(2006.01)*	C07D	491/052		
C07D 498/04	*(2006.01)*	C07D	513/04	３０１	
C07D 493/04	*(2006.01)*	C07D	498/04	１１２Q	
C07D 417/06	*(2006.01)*	C07D	493/04	１０６A	
A61K 31/506	*(2006.01)*	C07D	417/06		
A61K 31/5365	*(2006.01)*	A61K	31/506		
A61K 31/55	*(2006.01)*	A61K	31/5365		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61K	31/55		
C07D 417/14	*(2006.01)*	A61P	35/00		
		C07D	417/14		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ダフィー, マシュー オー.
アメリカ合衆国 イリノイ ６０６１５, シカゴ, エス. レイク ショア ドライブ ５０５０ ナンバー２７１７
(72)発明者 イングランド, ディラン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７５７, ミルフォード, ウェイン ロード ９
(72)発明者 フリーズ, スコット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１２７, ボストン, ゲーツ ストリート ６７, ユニット １
(72)発明者 フー, ジゲン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４５, サマビル, マーシャル ストリート ６４ ビー
(72)発明者 ラングストン, スティーブン ピー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１８４５, アンドーバー, ミル ロード １６４
(72)発明者 マッキンタイア, チャールズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, ブルックライン ストリート ２３０, アパートメント １
(72)発明者 ミズタニ, ヒロタケ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７４, アーリントン, マサチューセッツ アベニュー ２６４, ナンバー２０９
(72)発明者 小野 宏司
神奈川県藤沢市村岡東２丁目２６－１ 武田薬品工業株式会社内
(72)発明者 シュー, ヘ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４９４, ニーダム, グローバー ロード ４３

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 CC18 EE01 EE03 FF01 FF10 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB03 BB04 CC22 CC62 CC75 CC79 CC92 CC95
DD04 DD06 DD07 DD10 DD12 DD15 DD22 DD25 DD26 DD29
DD75 DD92 EE01
4C065 AA04 AA05 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01
KK02 KK09 LL01 PP04 PP06 PP14
4C071 AA01 BB01 CC11 CC12 CC21 DD13 DD14 EE05 EE13 FF17
GG04 GG10 HH01 JJ05 JJ07 LL01
4C072 AA01 BB02 CC01 CC02 CC11 CC16 EE07 EE13 FF04 FF05
FF15 GG01 GG10 HH01 HH06 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 CA05 CB05 CB09 CB22 CB29 CB31
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14
ZB26